

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication:

0 220 118
A2

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 86402257.9

(22) Date de dépôt: 10.10.86

(51) Int. Cl.⁴: C 07 C 65/36

C 07 C 65/17, C 07 C 69/76

C 07 C 103/75, C 07 C 33/34

C 07 C 47/445

(30) Priorité: 11.10.85 FR 8515106
09.07.86 FR 8610020

(43) Date de publication de la demande:
29.04.87 Bulletin 87/18

(54) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI NL SE

(71) Demandeur: CENTRE INTERNATIONAL DE
RECHERCHES DERMATOLOGIQUES C.I.R.D.
Groupement d'Intérêt Economique dit:
Sophia Antipolis
F-06560 Valbonne(FR)

(72) Inventeur: Maignan, Jean
8, rue Halevy
F-93290 Tremblay les Gonesse(FR)

(72) Inventeur: Lang, Gérard
44, Avenue Lacour
F-95210 Saint Gratien(FR)

(72) Inventeur: Malle, Gérard
18, Grande rue
F-77580 Villiers sur Morin(FR)

(72) Inventeur: Restle, Serge
140, rue Anatole France
F-93600 Aulnay-Sous-Bois(FR)

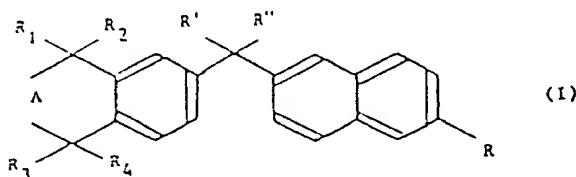
(72) Inventeur: Shroot, Braham Villa 35
Hameaux de Val Bosquet Chemin de Val Bosquet
F-06600 Antibes(FR)

(74) Mandataire: Nony, Michel
Cabinet NONY & CIE 29, rue Cambacérés
F-75008 Paris(FR)

(54) Dérivés bicycliques naphthaléniques, leur procédé de préparation et leur utilisation en médecine humaine et vétérinaire et en cosmétique.

(57) Nouveaux dérivés bicycliques naphthaléniques, leur procédé de préparation et leur utilisation en médecine humaine et vétérinaire et en cosmétique.

Composés bicycliques naphthaléniques, répondant à la formule suivante:



dans laquelle:

A représente un radical méthylène ou diméthylène, substitués ou non par un radical alkyle inférieur,

R₁, R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent H ou

un radical alkyl inférieur (C₁-C₆).

ou R₁ et R₃, pris ensemble, forment un pont méthylène ou diméthylène, quand A représente un radical diméthylène,

R' représente H, OH, alkoxy (C₁-C₄), acyloxy (C₁-C₄) ou un radical amino,

R'' représente H ou un alkoxy (C₁-C₄).

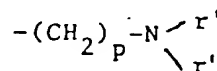
ou R' et R'', pris ensemble, forment un radical oxo (=O), méthano (=CH₂) ou hydroxyimino (=N-OH),

R représente -CH₂OH ou -COR₅,

R₅ représentant H, OR₆ ou



R₆ représentant H, alkyle (C₁-C₂₀), monohydroxyalkyle, polyhydroxyalkyle, aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s) ou un reste d'un sucre ou encore le radical



./...

p étant 1, 2 ou 3 et r' et r'', identiques ou différents, représentant H, un alkyle inférieur, un radical monohydroxyalkyle éventuellement interrompu par un hétéroatome, un radical polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou benzyle éventuellement substitué(s), un reste d'acide aminé, d'aminoester ou de sucre aminé ou pris ensemble forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle substitué ou non, et les sels desdits composés de formule (I) ainsi que leurs isomères optiques,

Ces composés trouvent une application en médecine humaine et vétérinaire ainsi qu'en cosmétique.

Nouveaux dérivés bicycliques naphthaléniques, leur procédé de préparation et leur utilisation en médecine humaine et vétérinaire et en cosmétique.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés bicycliques naphthaléniques, leur procédé de préparation et leur utilisation en médecine humaine et vétérinaire et en cosmétique.

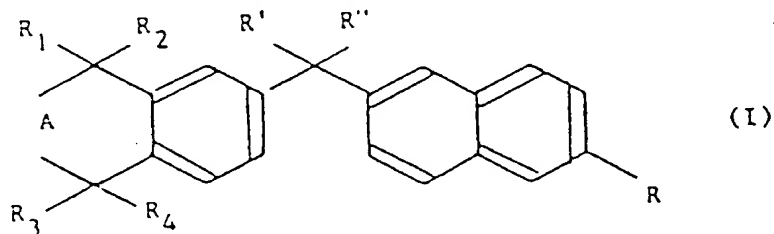
Les composés selon l'invention présentent une activité dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation (différenciation-prolifération) et d'affections dermatologiques (ou autres) à composante inflammatoire et/ou immunoallergique et dans le traitement des maladies de dégénérescence du tissu conjonctif, ainsi qu'une activité anti-tumorale.

En outre ces composés peuvent être utilisés dans le traitement de l'atopie qu'elle soit cutanée ou respiratoire et du psoriasis rhumatoïde.

Ces composés possèdent également une bonne activité sur les germes impliqués dans l'acné.

Enfin, ils trouvent une application dans le domaine ophtalmologique notamment dans le traitement des cornéopathies.

Les dérivés bicycliques naphthaléniques selon l'invention peuvent être représentés par la formule générale suivante:



dans laquelle:

A représente un radical méthylène ou diméthylène, substitués ou non par un radical alkyle inférieur,

R_1 , R_2 , R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

ou R_1 et R_3 , pris ensemble, forment un pont méthylène ou diméthylène, quand A représente un radical diméthylène,

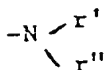
R' représente un atome d'hydrogène, un radical OH, un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical acyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical amino,

R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

ou R' et R'' , pris ensemble, forment un radical oxo ($=O$), méthano ($=CH_2$) ou hydroxyimino ($=N-OH$),

R représente le radical $-CH_2OH$ ou le radical $-COR_5$,

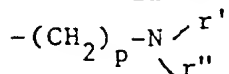
R_5 représentant un atome d'hydrogène, le radical OR_6 ou le radical



R_6 représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone, monohydroxyalkyle, polyhydroxyalkyle, aryle ou aralkyle

0220118

éventuellement substitué(s) ou un reste d'un sucre ou encore le radical



p étant 1, 2 ou 3 et r' et r'', identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical monohydroxyalkyle éventuellement interrompu par un hétéroatome, un radical polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou benzyle éventuellement substitué(s), un reste d'acide aminé, d'ester amino ou de sucre aminé ou pris ensemble forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle substitué ou non,

et les sels desdits composés de formule (I) ainsi que leurs isomères optiques.

Par radical alkyle inférieur on doit entendre un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

Parmi les radicaux alkyles inférieurs et ceux ayant jusqu'à 20 atomes de carbone on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, éthyl-2 hexyle, octyle, isooctyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.

Par radical monohydroxyalkyle on doit entendre un radical ayant 2 à 6 atomes de carbone notamment un radical hydroxy-2 éthyle, hydroxy-2 propyle ou hydroxy-2' éthoxy-2 éthyle.

Par radical polyhydroxyalkyle, on doit entendre un radical contenant de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles tels que les radicaux dihydroxy-2,3 propyle, dihydroxy-1,3 propyl-2 ou le reste du pentaérythritol.

Comme radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone on peut citer le radical méthoxy, isopropoxy, butoxy ou tert-butoxy.

Par radical aryle, on doit entendre un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, -OH, -NO₂, un radical alkyle inférieur, un radical trifluorométhyle ou une fonction acide carboxylique.

Comme radical aralkyle préféré on peut citer le radical benzyle ainsi que le radical phénéthyle.

Par reste d'un sucre, on doit entendre un reste dérivant par exemple du glucose, du mannose, de l'érythrose ou du galactose.

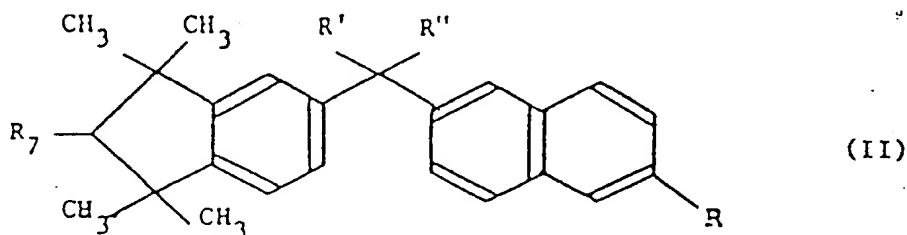
Parmi les restes de sucres aminés on peut citer ceux dérivant de glucosamine, de galactosamine, de mannosamine ou de méglumine.

Lorsque les radicaux r' et r'' pris ensemble forment, avec l'atome d'azote auquel il sont rattachés, un hétérocycle, celui-ci est de préférence un radical pipéridino, pipérazino, morpholino, pyrrolidino ou (hydroxy-2' éthyl)-4 pipérazino.

0220118

Quand les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels, il peut s'agir soit de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux ou encore de zinc, ou d'une amine organique lorsqu'ils comportent au moins une fonction acide libre, soit de sels d'un acide minéral ou organique notamment de chlorhydrate, de bromhydrate ou de citrate lorsqu'ils comportent au moins une fonction amine.

Parmi les composés de formule (I) particulièrement préférés selon l'invention, on peut mentionner ceux correspondant aux formules II, III et IV suivantes:



dans laquelle:

R' représente un atome d'hydrogène ou un radical OH,

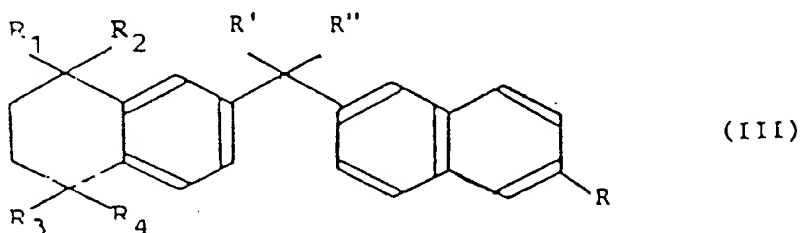
R'' représente un atome d'hydrogène,

ou R' et R'' pris ensemble forment un radical oxo (=O),

R représente le radical CH_2OH ou le radical $-\text{COOR}_6$,

R₆ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

et R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.



dans laquelle:

R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent le radical $-\text{CH}_3$,

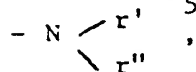
R' représente un atome d'hydrogène, un radical OH, un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical acyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

R'' représente un atome d'hydrogène,

ou R' et R'' pris ensemble forment un radical oxo (=O) ou un radical méthano ($=\text{CH}_2$),

et R représente le radical $-\text{CH}_2\text{OH}$ ou le radical $-\text{COR}_5$,

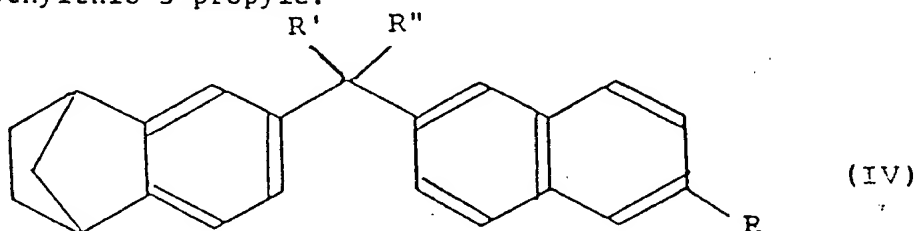
R₅ représentant un atome d'hydrogène, le radical $-\text{OR}_6$ ou le radical



0220118

R_6 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

et r' ou r'' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, hydroxy-4 phényle, hydroxy-2'éthoxy éthyle ou carboxy-1 méthylthio-3 propyle.



dans laquelle:

R' et R'' pris ensemble forment un radical oxo ($=O$),

R représente $-COR_5$,

R_5 représentant le radical $-OR_6$ ou le radical $-N \begin{smallmatrix} r' \\ r'' \end{smallmatrix}$

R_6 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

et r' et r'' représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

Parmi les composés de formule (I) selon l'invention on peut notamment citer:

- 1) [(tétraméthyl-1,1,3,3 indanyl-5) carbonyl] -6 naphtalène carboxylate de méthyle-2,
- 2) Acide [(tétraméthyl-1,1,3,3 indanyl-5) carbonyl] -6 naphtalène carboxylique-2,
- 3) [(pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl] -6 naphtalène carboxylate de méthyle-2,
- 4) Acide [(pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl] -6 naphtalène carboxylique-2,
- 5) Acide [(pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl] -6 naphtalène carboxylique-2,
- 6) Acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl] -6 naphtalène carboxylique-2,
- 7) N-éthyl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl] -6 naphtalène carboxamide-2,
- 8) (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)-1 (carboxy-6 naphtyl -2)-1 méthane,
- 9) N-éthyl [(tétraméthyl-1,1,3,3 indanyl-5) carbonyl] -6 naphtalène carboxamide-2,
- 10) N-éthyl [(pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl] -6 naphtalène carboxamide-2,

0220118

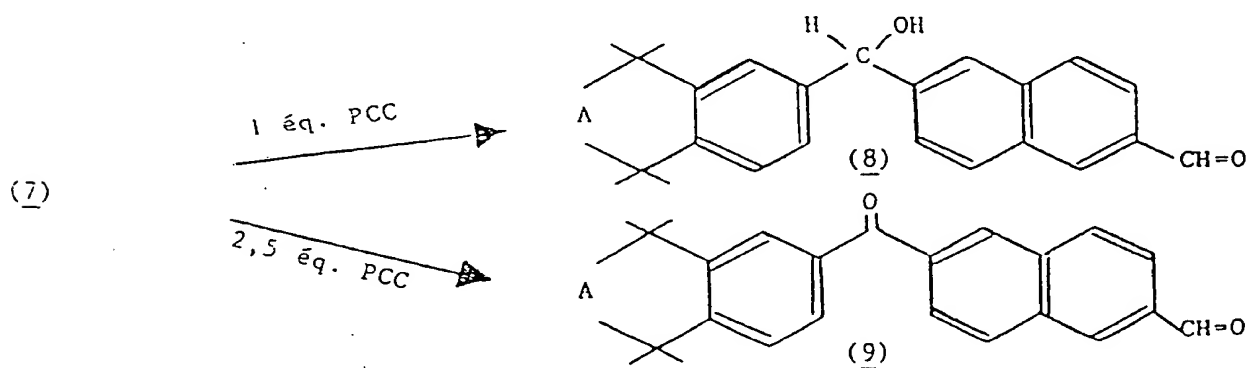
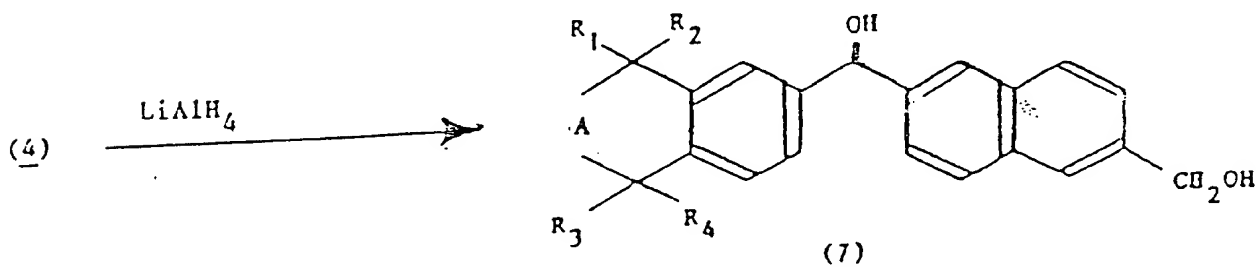
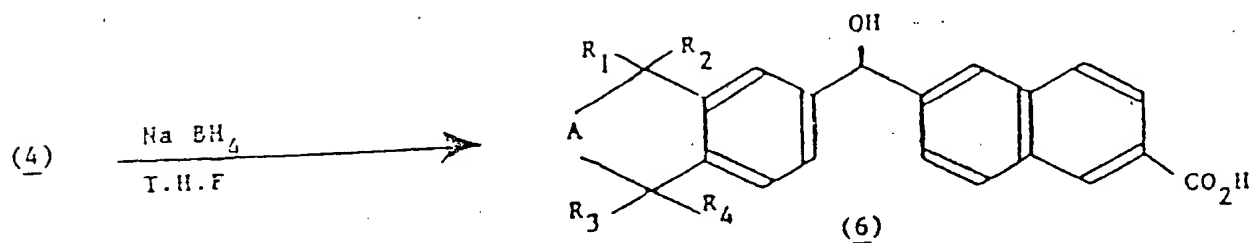
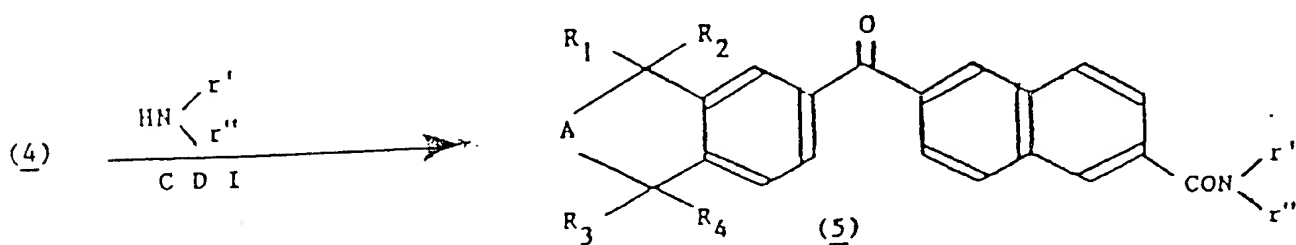
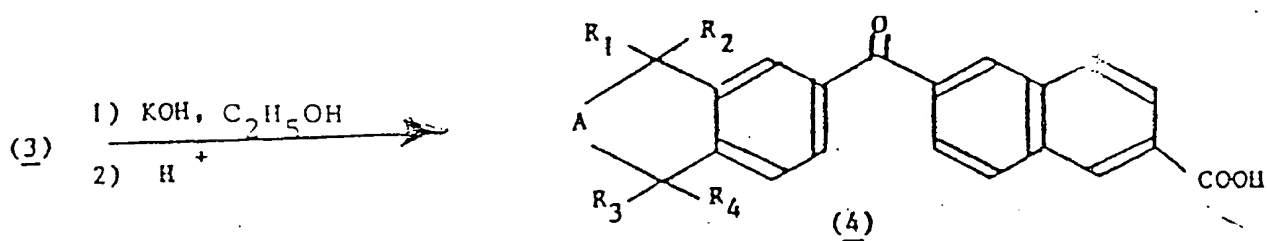
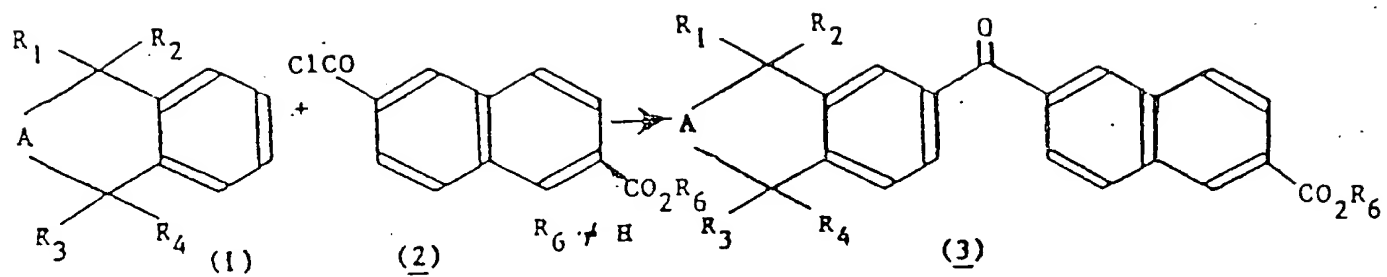
- 11) N-éthyl [(pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl] -6
naphtalène carboxamide-2,
- 12) Acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)
acétoxyméthyl] -6 naphtalène carboxylique-2,
- 13) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)-2 éthényl-2]
-6 naphtalène carboxylate de méthyle-2,
- 14) Acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)-2
éthényl-2] -6 naphtalène carboxylique-2,
- 15) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)
hydroxyméthyl] -6 naphtalène carbinol-2,
- 16) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)
butoxyméthyl] -6 naphtalène carbinol-2,
- 17) Acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)
butoxyméthyl] -6 naphtalène carboxylique-2,
- 18) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)
hydroxyméthyl] -6 naphtaldéhyde-2,
- 19) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)
hydroxyiminométhyl] -6 naphtalène carboxylate d'éthyle-2,
- 20) Acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)
hydroxyiminométhyl] -6 naphtalène carboxylique-2,
- 21) N-éthyl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)
hydroxyiminométhyl] -6 naphtalène carboxamide-2,
- 22) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)
aminométhyl] -6 naphtalène carboxylate d'éthyle-2,
- 23) Acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)
aminométhyl] -6 naphtalène carboxylique-2,
- 24) Acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)
carbonyl] -6 naphtalène carboxylique-2 et son ester méthylique
- 25) N-éthyl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)
carbonyl] -6 naphtalène carboxamide-2,
- 26) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)
carbonyl] -6 naphtalène carboxaldéhyde-2,
- 27) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)
carbonyl] -6 naphtalène carbinol-2,
- 28) N (-hydroxy-2' éthoxy-2 éthyl) [(tétraméthyl-5,5,8,8
tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl] -6 naphtalène carboxamide-2,
- 29) N-p-hydroxyphényl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8
naphtyl-2) carbonyl] -6 naphtalène carboxamide-2,
- 30) N-(éthoxycarbonyl-1 méthylthio-3 propyl) [(tétraméthyl-5,5,8,8
tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl] -6 naphtalène carboxamide-2,

0220118

- 31) N-(carboxy-1 méthylthio-3 propyl) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxamide-2,
- 32) Acide [(méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxylique-2 et son ester méthylique,
- 33) Acide [(tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxylique-2 et son ester méthylique,
- 34) N-éthyl [(tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxamide-2.

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des composés de formule (I).

Ces composés peuvent être obtenus selon différentes méthodes en fonction de leur structure, ils sont de préférence obtenus selon le schéma réactionnel suivant:



0220118

Le chlorure d'acide alkoxy-carbonyl-6 naphthalène carboxylique-2 (2) est obtenu par réaction de monosaponification d'un naphthalène dicarboxylate d'alkyl-2,6 et formation du chlorure d'acide par action de chlorure de thionyle selon la méthode classique de préparation des chlorures d'acides.

Parmi les produits de départ de formule (1) la tétraline et l'indane sont des produits commerciaux. Le tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthalène (ou tétraméthyl-5,5,8,8 tétraline) est préparé suivant la méthode décrite par H.Q BRUSON ET J.W. KROGER, J. Am. Chem. Soc., 62 36-44 (1940). Le méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthalène est obtenu selon la méthode décrite dans J. Org. Chem. 32, 893-901 (1967). Le pentaméthyl-1,1,2,3,3 indane et le tétraméthyl-1,1,3,3 indane sont obtenus selon les méthodes décrites dans le brevet français 1.392.804.

La réaction de condensation du chlorure d'acide alkoxy-carbonyl-6 naphthalène carboxylique-2 (2) sur le composé aromatique bicyclique (1) est effectuée dans les conditions habituelles de la réaction de Friedel-Crafts, c'est-à-dire en présence de chlorure d'aluminium ou de chlorure stanneux anhydre dans du dichloro-1,2 éthane à une température comprise entre 0° et 25°C sous agitation.

A partir du céto-ester (3) on accède par saponification au céto-acide correspondant (4) qui peut ensuite être transformé en amide de formule (5) par action d'une amine de formule $\text{NH} \begin{array}{l} \diagup \text{r}' \\ \diagdown \text{r}'' \end{array}$ (r' et r'' ayant les

mêmes significations que données ci-dessus) en présence de N,N'-carbonyl diimidazole (CDI).

Lorsque R₆ représente un radical monohydroxy ou polyhydroxyalkyle, il est préférable de préparer le céto-acide (4) à partir de l'ester méthylique (3) (R₆=-CH₃) et ensuite d'estérifier le céto-acide ainsi obtenu en céto-ester de l'alcool mono ou polyhydrique choisi selon les méthodes connues.

A partir du céto-acide (4) la réduction par le borohydrure de sodium dans un solvant organique tel que le T.H.F permet d'obtenir l'alcool secondaire (6) et la réduction par l'hydrure de lithium aluminium du céto-acide (4) permet d'accéder au diol (7).

Par oxydation du diol (7) par un équivalent de chlorochromate de pyridinium (PCC) on accède à l'alcool aldéhyde (8) ; avec au moins 2 équivalents de PCC on obtient le cétoaldéhyde (9).

Les composés selon l'invention dans lesquels R'=R''=H sont obtenus par réduction au zinc des dérivés cétoniques dans l'acide acétique en présence d'acide chlorhydrique.

Les réactions de réduction du carbonyle doivent bien entendu être compatibles avec la nature du groupement R. Il peut être souhaitable d'en

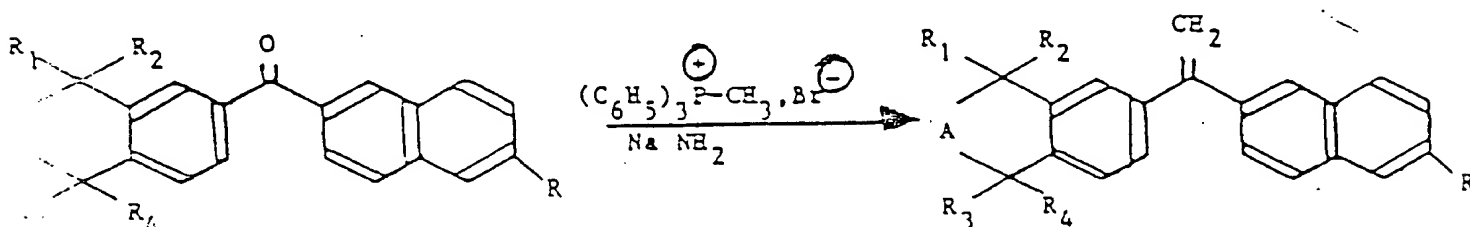
assurer la protection éventuelle, toutefois la réduction du carbonyle ne soulève aucune difficulté lorsque $R=CO_2H$.

Les dérivés acyloxy des composés de formule (I) (R' =acyloxy C_1-C_4 et $R''=H$) sont obtenus en faisant réagir une forme activée d'acide, tel qu'un anhydride ou un chlorure d'acide sur un composé selon l'invention dans lequel: $R'=OH$ et $R''=H$.

Les dérivés alkoxy des composés de formule (I) (R' =alkoxy C_1-C_4 et $R''=H$) sont de même obtenus à partir des composés de formule (I) ($R'=OH$ et $R''=H$) selon les méthodes connues.

Pour la préparation des dérivés acyloxy et alkoxy, il est préférable que le radical R soit une fonction ester, acide ou amide.

Les composés de formule (I) dans laquelle R' et R'' =méthano (CH_2) sont obtenus par réaction de Wittig selon le schéma réactionnel suivant:



Les composés de formule (I) dans laquelle R' et R'' =hydroxyimino ($=N-OH$) sont obtenus par action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur les composés carbonyles correspondants, dans un solvant organique, tel que l'éthanol en présence d'une base minérale telle que le bicarbonate de sodium ou d'une base organique telle que la triéthylamine. Ces dérivés hydroxyimino conduisent par réduction au zinc, en milieu acétique, aux amines de formule (I) dans laquelle $R'=NH_2$ et $R''=H$.

La présente invention a également pour objet, à titre de médicament, les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus.

Ces composés sont actifs dans le test d'inhibition de l'ornithine décarboxylase après induction, par "tape stripping", chez le rat nu

M. Bouclier et al, Dermatologica 169 n°4 (1984). Ce test est admis comme mesure d'une action antiproliférative.

Ces composés conviennent particulièrement bien pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation (différenciation-prolifération) ainsi que les affections dermatologiques, ou autres, à composante inflammatoire et/ou immunoallergique notamment:

- les acnés vulgaires, comédoniennes ou polymorphes, les acnés séniles, solaires et les acnés médicamenteuses ou professionnelles,

- les formes étendues et/ou sévères de psoriasis, et les autres troubles de la kératinisation, et notamment les ichtyoses et états ichtyosiformes,

0220118

- la maladie de Darier,
- les kératodermies palmo-plantaires,
- les leucoplasies et états leucoplasiformes, le lichen plan,
- toutes proliférations dermatologiques bénignes ou malignes, sévères ou étendues.

Ils sont également actifs dans le traitement des tumeurs, du psoriasis rhumatoïde, des atopies cutanées ou respiratoires ainsi que de certains problèmes ophtalmologiques relatifs aux cornéopathies.

Ces composés possèdent également une bonne activité sur les germes impliqués dans l'acné.

La présente invention a donc également pour objet des compositions médicamenteuses contenant au moins un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus, ou un de ses sels, ou un de ses isomères optiques.

La présente invention a donc aussi pour objet une nouvelle composition médicamenteuse, destinée notamment au traitement des affections susmentionnées, caractérisée par le fait qu'elle comporte, dans un support pharmaceutique acceptable, au moins un composé de formule (I) et/ou un de ses sels et/ou un de ses isomères optiques.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 2µg/kg à 2mg/kg de poids corporel.

Comme support des compositions, on peut utiliser tout support conventionnel, le composé actif se trouvant soit à l'état dissous, soit à l'état dispersé dans le véhicule.

L'administration peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire. Par voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou suspensions pour perfusion ou pour injection.

Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base des composés selon l'invention se présentent sous forme d'onguents, de teintures, de crèmes, de pommades, de poudres, de timbres, de tampons imbibés, de solutions, de lotions, de gels, de sprays ou encore de suspensions.

Ces compositions par voie topique peuvent se présenter soit sous forme anhydre, soit sous forme aqueuse selon l'indication clinique.

Par voie oculaire, ce sont particulièrement des collyres.

Les compositions par voie topique ou oculaire contiennent de préférence de 0,0005 à environ 5% en poids d'au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, par rapport au poids total de la composition.

Les composés de formule (I) selon l'invention, trouvent également

une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la prévention ou le traitement des effets néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches.

La présente invention vise donc également une composition cosmétique contenant, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) ou un de ses sels et/ou un de ses isomères, cette composition se présentant notamment sous forme de lotion, gel, crème, savon ou shampooing.

La concentration en composé de formule (I), dans les compositions cosmétiques, est comprise entre 0,0005 et 2% en poids et de préférence entre 0,01 et 1% en poids.

Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent contenir des additifs inertes ou mêmes pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs et notamment des agents hydratants, comme la thiamorpholinone et ses dérivés ou l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzylcystéamine, leurs sels et leurs dérivés, la tioxolone ou le peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, les tétracyclines et les polyméthylène-4,5 isothiazolones-3; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le "Minoxidil" (diamino-2,4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3) et ses dérivés, le Diazoxide (chloro-7 méthyl-3 benzothiadiazine-1,2,4 dioxyde-1,1) et le Phénytoïn (diphényl-5,5 imidazolidine dione-2,4); des agents anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment le β -carotène; des agents anti-psoriasiques tels que l'anthraline et ses dérivés et les acides eicosatétraynoïque-5,8,11,14 et triynoïque-5,8,11 ainsi que leurs esters et amides.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des anti-oxydants tels que de l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples de préparation des composés actifs de formule (I) selon l'invention ainsi que des exemples de compositions les contenant.

EXEMPLE I

Préparation du [(tétraméthyl-1,1,3,3 indanyl-5) carbonyl] -6 naphtalène carboxylate de méthyle-2.

Composé de formule II dans laquelle: R' et R''=oxo, R₇=H et R=-CO₂CH₃.

A une suspension de 2,26g (13 mmoles) de tétraméthyl-1,1,3,3 indane et de 3,23g (13 mmoles) de chlorure d'acide méthoxycarbonyl-6 naphtalène carboxylique-2 dans 80cm³ de dichloro-1,2 éthane anhydre, on ajoute par portions 3,33g (25 mmoles) de chlorure d'aluminium anhydre. Le mélange est agité pendant 5h à température ambiante puis versé dans 100cm³ d'eau glacée. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite deux fois à l'aide de 100cm³ de dichloroéthane. Les phases de dichloroéthane sont rassemblées, lavées au bicarbonate de sodium, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par 100cm³ de méthanol, essoré puis recristallisé dans 250cm³ de méthanol. Après filtration et séchage sous vide on obtient 3,4g de paillettes jaune pâle de [(tétraméthyl-1,1,3,3 indanyl-5) carbonyl] -6 naphtalène carboxylate de méthyle-2 de point de fusion: 135°C.

Le spectre ¹H R.M.N 60 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C₂₆H₂₆O₃

Calculé: C: 80,80 H: 6,78 O: 12,42

Trouvé: 80,75 6,82 12,69

EXEMPLE II

Préparation de l'acide [(tétraméthyl-1,1,3,3 indanyl-5) carbonyl] -6 naphtalène carboxylique-2.

Composé de formule II dans laquelle: R' et R''=oxo, R₇=H et R=-CO₂H.

Une suspension de 1,4g (3,6 mmoles) de [(tétraméthyl-1,1,3,3 indanyl-5) carbonyl] -6 naphtalène carboxylate de méthyle-2, obtenu à l'exemple I, est agitée 2h30 dans un mélange de 25cm³ d'alcool et 25cm³ de potasse aqueuse 6N chauffé au reflux. Après addition de 80cm³ d'eau, l'alcool est éliminé par évaporation sous vide. La phase aqueuse obtenue est diluée à 250cm³, refroidie entre 0 et +5°C puis acidifiée par 20cm³ d'acide chlorhydrique 12N. Le précipité obtenu est essoré, lavé à l'eau et séché sur potasse à 80-100°C. Après recristallisation dans le méthanol avec traitement au charbon animal, on obtient 1,06g de cristaux blancs d'acide [(tétraméthyl-1,1,3,3 indanyl-5) carbonyl] -6 naphtalène carboxylique-2 de point de fusion: 231-2°C.

Le spectre ¹H R.M.N 80 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C₂₅H₂₄O₃

Calculé: C: 80,62 H: 6,50 O: 12,89

Trouvé: 80,71 6,44 12,84

0220118

EXEMPLE III

Préparation du [(pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl]-6 naphthalène carboxylate de méthyle-2.

Composé de formule (II) dans laquelle: R' et R''=oxo, R₇=-CH₃ et R=-CO₂CH₃.

A une suspension de 2,47g (13 mmoles) de pentaméthyl-1,1,2,3,3 indane et de 3,23g (13 mmoles) de chlorure d'acide méthoxycarbonyl-6 naphthalène carboxylique-2 dans 80cm³ de dichloro-1,2 éthane anhydre, on ajoute, par portions en 1h, 3,33g (25 mmoles) de chlorure d'aluminium anhydre. Le mélange est agité pendant 5h à température ambiante puis versé dans 100cm³ d'eau glacée. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite deux fois par 100cm³ de dichloroéthane. Les phases de dichloroéthane sont rassemblées, lavées au bicarbonate de sodium, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par 60cm³ de méthanol, essoré, séché puis purifié par chromatographie sur gel de silice 60 dans un mélange hexane/toluène/éther 50/20/30. Après évaporation et séchage sous vide à 80°C, on obtient 3g de poudre blanche de [(pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl]-6 naphthalène carboxylate de méthyle-2 de point de fusion: 139-141°C.

Le spectre ¹H R.M.N 60 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C₂₇H₂₈O₃

Calculé: C: 80,97 H: 7,05 O: 11,98

Trouvé: 81,09 7,14 12,07

EXEMPLE IV

Préparation de l'acide [(pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl]-6 naphthalène carboxylique-2.

Composé de formule II dans laquelle: R' et R''=oxo, R₇=-CH₃ et R=-CO₂H.

Une suspension de 2g (5 mmoles) de [(pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl]-6 naphthalène carboxylate de méthyle-2, obtenu à l'exemple III, est agitée 2h30 dans un mélange de 30cm³ d'alcool et 30cm³ de potasse aqueuse 6N chauffé au reflux. Après addition de 150cm³ d'eau, l'alcool est éliminé par évaporation sous vide et la phase aqueuse est alors diluée à 500cm³. Après refroidissement entre 0 et 5°C on acidifie par addition de 20cm³ d'acide chlorhydrique 12N et le précipité obtenu est essoré, lavé à l'eau et séché sur potasse à 80-100°C. Après recristallisation dans un mélange hexane/acétone, on obtient 1,5g de cristaux blancs floconneux d'acide [(pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl]-6 naphthalène carboxylique-2 de point de fusion: 237-8°C.

Le spectre ¹H R.M.N 250 MHz est conforme à la structure attendue.

0220118

Analyse élémentaire: $C_{26}H_{26}O_3$
 Calculé: C: 80,80 H: 6,78 O: 12,42
 Trouvé: 80,86 6,77 12,30

EXEMPLE V

Préparation de l'acide [(pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl]-6 naphtalène carboxylique-2.

Composé de formule II dans laquelle: $R'=OH$, $R''=H$, $R_7=-CH_3$ et $R=-CO_2H$.

A une solution de 0,7g (1,8 mmoles) d'acide [(pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl]-6 naphtalène carboxylique-2, obtenu à l'exemple IV, dans $25cm^3$ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute, par portions en 15mn, 205mg (5,4 mmoles) de borohydrure de sodium et agite une nuit à température ambiante. La réduction une fois complète, le milieu réactionnel est refroidi entre 0 et $5^\circ C$, puis acidifié lentement par addition d'acide chlorhydrique 0,1N. Après extraction à l'éther éthylique, la phase étherée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Après recristallisation du produit brut obtenu dans un mélange hexane/acétone, on obtient 0,55g de cristaux blancs d'acide [(pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl]-6 naphtalène carboxylique-2 de point de fusion: $215-7^\circ C$.

Le spectre 1H R.M.N 250 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: $C_{26}H_{28}O_3$
 Calculé: C: 80,38 H: 7,26 O: 12,36
 Trouvé: 80,61 7,32 12,04

EXEMPLE VI

Préparation du [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxylate de méthyle-2.

Composé de formule III dans laquelle $R_1=R_2=R_3=R_4=-CH_3$ R' et $R''=oxo$ et $R=-CO_2CH_3$.

A une suspension de 1,5g (11,2 mmoles) de chlorure d'aluminium anhydre dans $10cm^3$ de dichlorométhane anhydre, on ajoute goutte à goutte une solution de 1,88g (10 mmoles) de tétrahydro-1,2,3,4 tétraméthyl-1,1,4,4 naphtalène et de 2,49g (10 mmoles) de chlorure de l'acide méthoxy carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2 dans $60cm^3$ de dichlorométhane anhydre. Le mélange est agité pendant 4 heures à température ambiante, puis versé dans $100cm^3$ d'eau glacée acidulée. La phase organique est décantée. La phase aqueuse est extraite encore une fois à l'aide de $100cm^3$ de dichlorométhane. Les phases de chlorure de méthylène sont rassemblées, lavées au bicarbonate de sodium, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées. On obtient 3,9g d'un liquide jaune qui cristallise à température ordinaire. Ce solide est lavé au méthanol puis recristallisé dans $70cm^3$ d'isopropanol.

On obtient 2,1g de [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8

0220118

naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxylate de méthyle-2.

L'isopropanol est évaporé, le solide obtenu est lavé par le minimum de méthanol puis ensuite recristallisé dans ce solvant. On isole ainsi une seconde fraction de 0,7g de produit attendu identique à celui obtenu précédemment sous forme de cristaux blancs dont le point de fusion est de 134°C.

Le spectre R.M.N. ^1H 60 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_3$

Calculé: C: 80,97 H: 7,05 O: 11,98

Trouvé: 80,85 7,00 12,02

EXEMPLE VII

Préparation de l'acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxylique-2

Composé de formule III dans laquelle: $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=-\text{CH}_3$ R' et $\text{R}''=\text{oxo}$ et $\text{R}=-\text{CO}_2\text{H}$.

Une suspension de 2,5g de [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxylate de méthyle-2 obtenu à l'exemple VI est agitée pendant trois heures dans un mélange de 30cm³ de méthanol et 30cm³ de potasse aqueuse 6N à une température comprise entre 50° et 60°C puis abandonnée une nuit à température ordinaire. Après avoir ajouté 40cm³ d'eau, le méthanol est éliminé par évaporation sous vide. La phase aqueuse ainsi obtenue est refroidie entre 0° et 5°C, puis acidifiée à pH \sim 1 par addition d'acide chlorhydrique 6N. Le précipité obtenu est alors essoré, lavé à l'eau, séché à 80°C sur potasse.

Après deux recristallisations, l'une dans 40cm³ d'isopropanol, l'autre dans 100cm³ de méthanol, 1,7g d'acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxylique-2 est isolé sous forme de cristaux blancs dont le point de fusion est de 224°C.

Le spectre de R.M.N. ^1H 250 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_3$

Calculé: C: 80,80 H: 6,78 O: 12,42

Trouvé: 80,57 6,93 12,50

EXEMPLE VIII

Préparation du N-éthyl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxamide-2.

Composé de formule III dans laquelle: $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=-\text{CH}_3$ R' et $\text{R}''=\text{oxo}$ et $\text{R}=-\text{CONHC}_2\text{H}_5$.

A une suspension de 1g (2,5 mmoles) d'acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxylique-6, obtenu

0220118

EXEMPLE X

Préparation du N-éthyl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) hydroxyméthyl] -6 naphthalène carboxamide-2.

Composé de formule III dans laquelle: $R_1=R_2=R_3=R_4=-CH_3$ $R'=OH$, $R''=H$ et $R=-CONHC_2H_5$.

A une solution de 0,85g (2 mmoles) de N-éthyl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl] -6 naphthalène carboxamide-2 obtenu selon l'exemple VIII dans 25cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute 300mg (8 mmoles) de borohydrure de sodium et agite 72h à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors refroidi entre 0 et 5°C, acidifié par addition lente d'acide chlorhydrique 0,1N puis extrait à l'éther éthylique. La phase étherée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le solide blanc obtenu est recristallisé dans un mélange éther isopropylique/acétone. Après séchage, on obtient 0,7g d'aiguilles blanches de N-éthyl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) hydroxyméthyl] -6 naphthalène carboxamide-2 de point de fusion: 175°C.

Le spectre ¹H R.M.N 80 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C₂₈H₃₃NO₂

Calculé: C: 80,92 H: 8,00 N: 3,37 O: 7,70

Trouvé: 81,00 8,11 3,53 7,88

EXEMPLE XI

Préparation du (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) -1 (carboxy-6 naphthyl-2)-1 méthane.

Composé de formule III dans laquelle: $R_1=R_2=R_3=R_4=-CH_3$ $R'=R''=H$ et $R=-CO_2H$.

A une suspension de 2g (0,03 mole) de zinc en poudre dans 20cm³ d'acide acétique glacial, on ajoute 1g (2,6 mmoles) d'acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl] -6 naphthalène carboxylique-2 obtenu selon l'exemple VII et chauffe 1h au reflux. On ajoute 2cm³ d'acide chlorhydrique 12N et le reflux est maintenu 45mn. Après refroidissement à température ambiante et addition de 20cm³ d'acide chlorhydrique 12N, le milieu réactionnel est dilué par 100cm³ d'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit brut obtenu est recristallisé dans un mélange hexane/acétone. On obtient 0,7g de cristaux blancs de (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) -1 (carboxy-6 naphthyl-2) -1 méthane de point de fusion: 212°C.

Le spectre ¹H R.M.N 80 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C₂₆H₂₈O₂

Calculé: C: 83,83 H: 7,58 O: 8,59

Trouvé: 83,63 7,63 8,73

EXEMPLE XII

Préparation de l'acide $\left[\text{(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)} \text{ acétoxyméthyl} \right] -6 \text{ naphthalène carboxylique-2}$.

Composé de formule III dans laquelle: $R_1=R_2=R_3=R_4=-CH_3$ $R'=-OCOCH_3$, $R''=H$ et $R=-CO_2H$.

Une solution de 0,5g (1,29 mmoles) d'acide $\left[\text{(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)} \text{ hydroxyméthyl} \right] -6 \text{ naphthalène carboxylique-2}$ obtenu à l'exemple IX dans 50cm³ de dichlorométhane anhydre et 3,5cm³ (31 mmoles) d'anhydride acétique est agitée une semaine à température ambiante. On verse alors dans 50cm³ d'eau et la phase de dichlorométhane est décantée, lavée abondamment à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur silice 60 dans le mélange éluant acide acétique/dioxanne/toluène 2/8/90. Après évaporation et séchage, le solide blanc obtenu est recristallisé dans de l'hexane contenant une trace d'acétone. On obtient 0,33g de cristaux blancs d'acide $\left[\text{(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)} \text{ acétoxyméthyl} \right] -6 \text{ naphthalène carboxylique-2}$ de point de fusion: 178°C.

Le spectre ¹H R.M.N 80 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C₂₈H₃₀O₄

Calculé: C: 78,11 H: 7,02 O: 14,87

Trouvé: 78,08 7,07 14,66

EXEMPLE XIII

Préparation du $\left[\text{(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)-2 éthényl-2} \right] -6 \text{ naphthalène carboxylate de méthyle-2}$.

Composé de formule III dans laquelle: $R_1=R_2=R_3=R_4=-CH_3$ R' et $R''=\text{méthano}$ et $R=-CO_2CH_3$.

A une solution de 20cm³ de tétrahydrofurane anhydre agitée à température ambiante, on ajoute 1,3g (3,1 mmoles) d'un mélange équimoléculaire de bromure de triphénylméthylphosphonium et d'amidure de sodium puis en 10mn, 1,2g (3 mmoles) de $\left[\text{(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)} \text{ carbonyl} \right] -6 \text{ naphthalène carboxylate de méthyle-2}$, obtenu selon l'exemple VI. La réaction est complète après 6h d'agitation à température ambiante. Après addition de 100cm³ de toluène puis de 50g de silice 60, le mélange réactionnel est filtré sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice 60 par élution au dichlorométhane suivie d'une recristallisation dans le méthanol. Après séchage, on obtient 0,9g d'aiguilles blanches de $\left[\text{(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)-2 éthényl-2} \right] -6 \text{ naphthalène carboxylate de méthyle-2}$ de point de fusion: 135°C.

Le spectre ¹H R.M.N 250 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire : $C_{28}H_{30}O_2$

Calculé: C: 84,38 H: 7,59 O: 8,03

Trouvé: 84,28 7,54 8,12

EXEMPLE XIV

Préparation de l'acide $\boxed{\text{(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)-2 éthényl-2}}$ -6 naphthalène carboxylique-2.

Composé de formule III dans laquelle: $R_1=R_2=R_3=R_4=-CH_3$ R' et R'' =méthano et $R=-CO_2H$.

Une suspension de 0,75g de $\boxed{\text{(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)-2 éthényl-2}}$ -6 naphthalène carboxylate de méthyle-2, obtenu à l'exemple XIII, est agitée 1h dans un mélange de 15cm³ d'alcool éthylique et 15cm³ de potasse aqueuse 6N chauffé au reflux. Après addition de 100cm³ d'eau, l'alcool est éliminé par évaporation sous vide. On récupère le carboxylate insoluble et on le reprend par un mélange de 100cm³ de tétrahydrofurane et de 50cm³ d'eau. Après refroidissement entre 0 et 5°C, on acidifie par addition d'acide chlorhydrique N puis extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le solide blanc obtenu est recristallisé dans un mélange heptane/acétone. Après séchage, on obtient 0,6g d'aiguilles blanches d'acide $\boxed{\text{(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)-2 éthényl-2}}$ -6 naphthalène carboxylique-2 de point de fusion: 220°C.

Le spectre 1H R.M.N 250 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: $C_{27}H_{28}O_2$

Calculé: C: 84,34 H: 7,34 O: 8,32

Trouvé: 84,20 7,30 8,40

EXEMPLES XV et XVI

Préparation du $\boxed{\text{(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl}}$ -6 naphthalène carbinol-2

Composé de formule III dans laquelle: $R_1=R_2=R_3=R_4=-CH_3$ $R'=OH$, $R''=H$ et $R=-CH_2OH$.

et du $\boxed{\text{(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) butoxyméthyl}}$ -6 naphthalène carbinol-2.

Composé de formule III dans laquelle: $R_1=R_2=R_3=R_4=-CH_3$ $R'=-OC_4H_9$ $R''=H$ et $R=-CH_2OH$.

A une solution de 1,55g (4 mmoles) d'acide $\boxed{\text{(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl}}$ -6 naphthalène carboxylique-2, obtenu selon l'exemple VII, dans 5cm³ de tétrahydrofurane anhydre, refroidie à -30°C et maintenue sous argon, on ajoute 40cm³ de solution molaire de borane dans le tétrahydrofurane et agite 2h en laissant revenir à température ambiante. La solution est abandonnée une nuit à température ambiante puis

0220118

refroidie à environ 0°C, acidifiée par addition lente de 60cm³ d'acide chlorhydrique N et extraite à l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. L'huile brute obtenue contient deux produits qui sont séparés par chromatographie sur gel de silice 60 dans le mélange éluant acide acétique/dioxanne/toluène 2/8/90. Chacun des produits est à nouveau purifié séparément par chromatographie sur silice dans le même mélange éluant. On obtient ainsi 0,6g de [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl] -6 naphtalène carbinol-2 sous forme d'une poudre blanche de point de fusion: 157°C et 0,8g d'huile épaisse incolore correspondant au [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) butoxyméthyl] -6 naphtalène carbinol-2.

Les spectres ¹H R.M.N 250 MHz des deux composés sont conformes aux structures décrites.

Analyses élémentaires respectives:

1) C₂₆H₃₀O₂

Calculé: C: 83,38 H: 8,07 O: 8,55

Trouvé: 83,43 8,08 8,59

2) C₂₈H₃₄O₂

Calculé: C: 83,54 H: 8,51 O: 7,95

Trouvé: 83,54 8,72 8,18

EXEMPLE XVII

Préparation de l'acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) butoxyméthyl] -6 naphtalène carboxylique-2.

Composé de formule III dans laquelle: R₁=R₂=R₃=R₄=-CH₃ R'=-OC₄H₉, R''=H et R=-CO₂H.

lère méthode:

A une solution de 0,6g (1,5 mmoles) d'acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydrométhyl] -6 naphtalène carboxylique-2, obtenu à l'exemple IX, dans 20cm³ de tétrahydrofurane, agitée à température ambiante, on ajoute 10cm³ d'acide chlorhydrique 12N puis 2g de chlorure de calcium anhydre.

Après 1h d'agitation, on ajoute 75cm³ d'éther éthylique et décante la phase aqueuse. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. On obtient ainsi 0,62g d'acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) chlorométhyl] -6 naphtalène carboxylique-2 brut (solide blanc). On ajoute alors 20cm³ d'alcool butylique primaire, agite 30mn à 60°C puis concentre sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice 60 dans le mélange éluant acide acétique/dioxanne/toluène 2/8/90. Après évaporation et

séchage sous vide à 80°C, on obtient 0,54g d'acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) butoxyméthyl]-6 naphthalène carboxylique-2 sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion: 71-73°C.

Le spectre ^1H R.M.N 80 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_3$

Calculé: C: 81,04 H: 8,16 O: 10,80

Trouvé: 80,64 8,21 11,20

2ème méthode :

A une solution de 0,4g (1 mmole) de [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) butoxyméthyl]-6 naphthalène carbinol-2, obtenu selon l'exemple XVI, dans 10cm³ d'acétone, agitée à température ambiante, on ajoute une solution de 0,3g d'anhydride chromique dans 1,5cm³ d'eau et 0,25cm³ d'acide sulfurique à 98%.

Après 5h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué par 25cm³ d'eau et extrait 3 fois par 100cm³ d'éther éthylique. La phase éthérée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le solide brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice 60 dans le mélange éluant acide acétique/dioxanne/toluène 2/8/90. Après évaporation et séchage, on obtient 0,26g d'acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) butoxyméthyl]-6 naphthalène carboxylique-2 sous la forme d'un solide blanc de point de fusion: 72-73°C.

Le spectre ^1H R.M.N 80 MHz est conforme à la structure attendue.

EXEMPLE XVIII

Préparation du [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) hydroxyméthyl]-6 naphthalaldéhyde-2.

Composé de formule III dans laquelle: $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=-\text{CH}_3$ $\text{R}'=\text{OH}$, $\text{R}''=\text{H}$ et $\text{R}=-\text{CH}=\text{O}$.

A une solution de 1,4g (3,7 mmoles) de [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) hydroxyméthyl]-6 naphthalène carbinol-2 obtenu selon l'exemple XV dans 25cm³ de dichlorométhane anhydre, on ajoute par portions en 10mn, 0,8g (3,7 mmoles) de chlorochromate de pyridinium et agite 1h à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors filtré sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice 60 dans le dichlorométhane suivie d'une recristallisation dans de l'hexane contenant un peu d'acétone.

Après filtration et séchage, on obtient 0,7g d'aiguilles blanches de [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) hydroxyméthyl]-6 naphthalaldéhyde-2 de point de fusion: 148°C.

Le spectre ^1H R.M.N 250 MHz est conforme à la structure attendue.

0220118

Analyse élémentaire: $C_{26}H_{28}O_2$
 Calculé: C: 83,83 H: 7,58 O: 8,59
 Trouvé: 84,17 7,37 8,43

EXEMPLE XIX

Préparation du \square (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyiminométhyl \square -6 naphtalène carboxylate d'éthyle-2

Composé de formule III dans laquelle $R_1=R_2=R_3=R_4=-CH_3$ R' et $R'' = \text{hydroxyimino}$ et $R = -CO_2C_2H_5$

Une suspension de 1,94g (5mmoles) d'acide \square (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl \square -6 naphtalène carboxylique-2 dans 100cm³ d'éthanol absolu contenant 0,2cm³ d'acide sulfurique à 98% est chauffée au reflux jusqu'à transformation complète en ester éthylique (16h).

On ajoute alors 695mg (10mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine puis 1,9cm³ (13,5mmoles) de triéthylamine et chauffe à nouveau 15h au reflux. La solution est alors refroidie à température ambiante puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris par un mélange tétrahydrofurane/éther éthylique 50/50, lavé à l'acide chlorhydrique 0,1N puis à l'eau. La solution obtenue est séchée sur sulfate de sodium puis évaporée à sec. Le solide blanc ainsi isolé est purifié rapidement par chromatographie sur gel de silice 60 dans le dichlorométhane suivie d'une recristallisation dans le minimum d'éthanol bouillant. On obtient ainsi, après séchage, 1,9g d'aiguilles blanches de \square (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyiminométhyl \square -6 naphtalène carboxylate d'éthyle-2 de point de fusion : 179-180°C.

Le spectre 1H RMN 80 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire : $C_{28}H_{31}NO_3$

Calculé : C : 78,29 H : 7,27 N : 3,26 O : 11,17

Trouvé : 78,31 7,23 3,39 11,41

EXEMPLE XX

Préparation de l'acide \square (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyiminométhyl \square -6 naphtalène carboxylique-2

Composé de formule III dans laquelle $R_1=R_2=R_3=R_4=-CH_3$ R' et $R'' = \text{hydroxyimino}$ et $R = -COOH$

Une solution de 0,76g (1,8mmoles) de \square (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyiminométhyl \square -6 naphtalène carboxylate d'éthyle-2, obtenu selon l'exemple XIX, dans 10cm³ d'alcool absolu et 10cm³ de potasse aqueuse 2N est chauffée 2h à 50-60°C. Après addition de 100cm³ d'eau, l'alcool est évaporé sous pression réduite. La solution aqueuse obtenue est refroidie entre 0 et 5°C puis acidifiée par 5cm³ d'acide chlorhydrique 12N. Le précipité obtenu est essoré, lavé à l'eau, séché sous

0220118

vide sur potasse à 70-80°C puis recristallisé dans un mélange hexane/acétone. Après séchage, on obtient 0,65g de cristaux blancs d'acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyiminométhyl]-6 naphtalène carboxylique-2 de point de fusion : 247°C.

Les spectres RMN¹H 250 MHz et I.R. sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE XXI

Préparation du N-éthyl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyiminométhyl]-6 naphtalène carboxamide-2 :

Composé de formule III dans laquelle $R_1=R_2=R_3=R_4=-CH_3$ R' et $R'' =$ hydroxyimino et $R = -CONHC_2H_5$.

A une suspension de 1,24g (3mmoles) de N-éthyl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxamide-2 et de 695mg (10mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 40cm³ d'alcool absolu, on ajoute 1,06g (10mmoles) de carbonate de sodium et chauffe 24h au reflux. La solution est alors évaporée à sec et le résidu repris par 100cm³ de dichlorométhane. Après lavage à l'eau la phase dichlorométhane est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le solide jaune pâle obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice 60 éluée avec un mélange toluène/dichlorométhane/acétate d'éthyle 5/3/2 suivie d'une recristallisation dans le toluène. On obtient ainsi 0,9g de cristaux blancs de N-éthyl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyiminométhyl]-6 naphtalène carboxamide-2 de point de fusion : 189°C.

Les spectres RMN¹H 250 MHz et I.R. sont conformes à la structure attendue.

Analyse élémentaire : $C_{28}H_{32}N_2O_2$

Calculé : C : 78,47 H : 7,53 N : 6,54 O : 7,47

Trouvé : 77,99 7,56 6,53 7,85

EXEMPLE XXII

Préparation du [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) aminométhyl]-6 naphtalène carboxylate d'éthyle-2 :

Composé de formule III dans laquelle $R_1=R_2=R_3=R_4=-CH_3$ $R' = -NH_2$, $R'' = H$ et $R = -CO_2C_2H_5$

A une suspension de 1,5g (0,023 mole) de zinc en poudre dans 20cm³ d'acide acétique glacial, on ajoute 0,9g (2,1 mmoles) de [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyiminométhyl]-6 naphtalène carboxylate d'éthyle-2 obtenu à l'exemple XIX et chauffe 30mn à 80°C. Après refroidissement à température ambiante, on ajoute 100cm³ de dichlorométhane et filtre. Le filtrat est lavé trois fois par 50cm³ de solution aqueuse d'ammoniaque à 5% puis à l'eau, séché sur sulfate de sodium et évaporé à

sec. Le solide blanc obtenu est recristallisé dans l'hexane. Après séchage, on obtient 0,69g d'aiguilles blanches de [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) aminométhyl]-6 naphthalène carboxylate d'éthyle-2 de point de fusion : 126°C.

Le spectre RMN¹H 80 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire : C₂₈H₃₃NO₂

Calculé : C : 80,92 H : 8,00 N : 3,37 O : 7,70

Trouvé : 80,74 8,03 3,42 7,97

EXEMPLE XXIII

Préparation de l'acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) aminométhyl]-6 naphthalène carboxylique-2

Composé de formule III dans laquelle R₁=R₂=R₃=R₄=-CH₃ R' = NH₂, R'' = H et R = -CO₂H

Une solution de 0,63g (1,51 mmoles) de [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) aminométhyl]-6 naphthalène carboxylate d'éthyle-2 obtenu à l'exemple XXII dans 10cm³ d'alcool absolu et 10cm³ de potasse aqueuse 2N est chauffée 2h à 60-70°C. Après addition de 100cm³ d'eau, l'alcool est évaporé sous pression réduite. La solution aqueuse obtenue est refroidie entre 0 et 5°C puis acidifiée par addition d'acide chlorhydrique 12N. Le précipité obtenu est essoré, lavé à l'eau, séché sous vide à 80°C sur potasse puis lavé à l'éther éthylique. Après séchage, on obtient 0,54g d'acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) aminométhyl]-6 naphthalène carboxylique-2 sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion : 286-288°C.

Les spectres RMN¹H 250 MHz et I.R. sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE XXIV

Préparation du [(méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphthalène carboxylate de méthyle-2.

Composé de formule IV dans laquelle R' et R''=oxo et R=-CO₂CH₃.

Une suspension de 1,08g (7,5 mmoles) de méthano-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène et de 2g (8 mmoles) de chlorure de l'acide méthoxycarbonyl-6 naphthalène carboxylique-2 dans 30cm³ de dichloro-1,2 éthane anhydre, on ajoute par portions en 45mn, 1,3g (9,75 mmoles) de chlorure d'aluminium anhydre. Le mélange est agité pendant 5 heures à température ambiante puis versé dans 80cm³ d'eau glacée acidulée. La phase organique est décantée. La phase aqueuse est extraite encore une fois à l'aide de 60cm³ de dichloro-1,2 éthane. Les phases de dichloro-1,2 éthane sont rassemblées lavées au bicarbonate de sodium, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées. Le solide obtenu est séché sous vide à 60°C puis

recristallisé d'abord dans l'acétate d'éthyle puis dans l'isopropanol. On obtient ainsi 1g de [(méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxylate de méthyle-2 sous forme de cristaux blancs dont le point de fusion est de 119°C.

Le spectre RMN¹H 60MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C₂₄H₂₀O₃

Calculé: C: 80,87 H: 5,66 O: 13,47

Trouvé: 80,82 5,69 13,25

EXEMPLE XXV

Préparation de l'acide [(méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxylique-2.

Composé de formule IV dans laquelle: R' et R''=oxo et R=-CO₂H.

Une suspension de 0,88g (2,46 mmoles) de [(méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxylate de méthyle-2 obtenu à l'exemple XXIV est agitée pendant deux heures dans un mélange de 15cm³ d'alcool et 15cm³ de potasse aqueuse 6N chauffé au reflux. Après avoir ajouté 60cm³ d'eau, l'alcool est éliminé par évaporation sous vide. La phase aqueuse ainsi obtenue est refroidie entre 0 et 5°C puis acidifiée par addition de 15cm³ d'acide chlorhydrique 12N. Le précipité obtenu est essoré, lavé à l'eau, séché à 80°C sur potasse.

Après recristallisation dans 110cm³ de méthanol, on obtient 0,62g de cristaux blancs d'acide [(méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxylique-2 dont le point de fusion est de 243°C.

Les spectres de R.M.N.¹H 250MHz et ¹³C sont conformes à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C₂₃H₁₈O₃

Calculé: C: 80,68 H: 5,30 O: 14,02

Trouvé: 80,83 5,43 13,71

EXEMPLE XXVI

Préparation du [(tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxylate de méthyle-2.

Composé de formule III dans laquelle: R₁=R₂=R₃=R₄=H, R' et R''=oxo et R=-CO₂CH₃.

A une suspension de 1,59g (12 mmoles) de tétrahydro-1,2,3,4 naphtalène et de 3g (12,05 mmoles) de chlorure de l'acide méthoxycarbonyl-6 naphtalène carboxylique-2 dans 60cm³ de dichloro-1,2 éthane anhydre, on ajoute par portions, 2,4g (18 mmoles) de chlorure d'aluminium anhydre. Le mélange est agité pendant 6 heures à température ambiante puis versé dans 100cm³ d'eau glacée acidulée. La phase organique est décantée. La phase aqueuse est extraite encore une fois à l'aide de 100cm³ de dichloro-1,2

éthane. Les phases de dichloroéthane sont rassemblées, lavées au bicarbonate de sodium, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées à sec. L'ester brut obtenu est purifié rapidement par chromatographie sur gel de silice avec un mélange hexane/éther 8/2, puis recristallisé dans l'isopropanol. On obtient ainsi 2g de cristaux blancs de [(tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphthalène carboxylate de méthyle-2 dont le point de fusion est de 171°C.

Le spectre de R.M.N. ^1H 60MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_3$

Calculé: C: 80,21 H: 5,85 O: 13,94

Trouvé: 80,16 5,91 13,85

EXEMPLE XXVII

Préparation de l'acide [(tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphthalène carboxylique-2.

Composé de formule III avec $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$, R' et $\text{R}''=\text{oxo}$ et $\text{R}=-\text{COOH}$.

Une suspension de 1,50g (4,35 mmoles) de [(tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphthalène carboxylate de méthyle-2 obtenu à l'exemple XXVI est agitée pendant trois heures dans un mélange de 25cm³ d'alcool et de 25cm³ de potasse aqueuse 6N chauffé au reflux. Après avoir ajouté 50cm³ d'eau, l'alcool est éliminé par évaporation sous vide. La phase aqueuse ainsi obtenue est diluée à 500cm³ pour solubiliser entièrement le carboxylate puis acidifiée par addition de 25cm³ d'acide chlorhydrique 12N. Le précipité obtenu est essoré, lavé à l'eau, séché à 80°C sur potasse.

Après recristallisation d'abord dans l'isopropanol puis dans un mélange méthanol/acétone 8/2 on obtient 1,1g de cristaux blancs d'acide [(tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphthalène carboxylique-2 dont le point de fusion est de 267°C.

Les spectres de R.M.N. ^1H 250MHz et ^{13}C sont conformes à la structure attendue.

Analyse élémentaire: $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_3$

Calculé: C: 79,98 H: 5,49 O: 14,53

Trouvé: 80,18 5,52 14,24

EXEMPLE XXVIII

Préparation du N-éthyl [(tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphthalène carboxamide-2.

Composé de formule III avec $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$, R' et $\text{R}''=\text{oxo}$ et $\text{R}=-\text{CONH C}_2\text{H}_5$.

Une suspension de 165g (0,5 mmole) d'acide [(tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphthalène carboxylique-2, obtenu à l'exemple XXVII et de 97,5mg (0,6 mmole) de N,N'-carbonyldiimidazole dans 5cm³ de dichlorométhane sec est agitée 2 heures à température ambiante. On ajoute

alors 0,04cm³ (0,6 mmole) d'éthylamine anhydre à la solution obtenue. Après 30 minutes d'agitation, le milieu réactionnel est dilué par 10cm³ d'eau, lavé successivement par 10cm³ de soude normale, 2 fois 10cm³ d'eau, 10cm³ d'acide chlorhydrique N, et 10cm³ d'eau. La phase dichlorométhane est séchée sur sulfate de sodium puis évaporée à sec. L'amide brut est séché sous vide à 60°C puis recristallisé dans de l'éther isopropylique contenant un peu de méthanol. On obtient 130mg d'aiguilles jaune pâle de N-éthyl [(tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxamide-2 dont le point de fusion est de 137°C.

Les spectres R.M.N. ¹H 250MHz et ¹³C sont conformes à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C₂₄H₂₃NO₂

Calculé: C: 80,64 H: 6,49 N: 3,92 O: 8,95

Trouvé: 80,49 6,55 3,86 8,75

EXEMPLE XXIX

Préparation du [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxaldéhyde-2.

Composé de formule III avec R₁=R₂=R₃=R₄=-CH₃, R' et R''=oxo et R=-CH=O.

Ce composé est préparé en deux étapes à partir de l'acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxylique-2 préparé à l'exemple VII. Dans une première étape les fonctions carbonyle et acide carboxylique sont réduites en alcool. Dans une deuxième étape le [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl]-6 naphtalène carbinol-2 est oxydé en aldéhyde attendu.

a) Préparation du [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl]-6 naphtalène carbinol-2.

A une suspension de 225mg (6 mmoles) d'hydrure de lithium aluminium dans 10cm³ de tétrahydrofurane anhydre agitée à 0°C, on ajoute en une fois 1,16g (3 mmoles) d'acide préparé suivant l'exemple II. Après une heure, le milieu est agité à température ordinaire, la réaction étant suivie en C.C.M. Lorsque la totalité du produit de départ est transformée on ajoute lentement 100cm³ d'acide chlorhydrique 0,1N puis le mélange est extrait 4 fois par 25cm³ d'éther éthylique. Les phases éthérées sont décantées, séchées sur sulfate de sodium et le solvant est éliminé par évaporation sous vide.

Le diol brut obtenu est purifié par passage sur colonne de gel de silice et élué au mélange acide acétique-dioxanne-toluène (2-8-90).

Après évaporation de l'éluant on isole 0,9g de [(tétraméthyl-5,5,8,8, tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl]-6 naphtalène carbinol-2 sous forme de cristaux blancs dont le point de fusion est de 157°C.

Le spectre R.M.N. ¹H 60MHz est conforme à la structure attendue.

b) Oxydation du diol précédent

A une solution du diol préparé ci-dessus de 0,8g (2,1 mmoles) dans 20cm³ de dichlorométhane anhydre, agitée à la température ordinaire, on ajoute 0,55g (2,5 mmoles) de chlorochromate de pyridinium. Après 45mn on ajoute 30g de gel de silice et l'ensemble est filtré sur célite. Le filtre est lavé au dichlorométhane et la solution est concentrée sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice et élué au mélange acide acétique-dioxanne-toluène (2/8/90). Après concentration des phases d'élution, puis recristallisation dans l'hexane on obtient 0,52g de [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxaldéhyde-2 sous forme de cristaux blancs dont le point de fusion est de 131°C.

Le spectre R.M.N.¹H 250MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C₂₆H₂₆O₂

Calculé: C: 84,29 H: 7,07 O: 8,64

Trouvé: 84,21 6,96 8,46

EXEMPLE XXX

Préparation du [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carbinol-2.

Composé de formule III avec R₁=R₂=R₃=R₄=-CH₃, R' et R''=oxo et R=-CH₂OH.

A une solution de 0,3g de potasse à 85% dans 10cm³ de méthanol, agitée à 60°C, on ajoute 0,6g (1,6 mmoles) de [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 formyl-2 naphtalène et 0,16cm³ (1,9 mmoles) de formaldéhyde en solution aqueuse à 37%. Après 2h d'agitation à 60-70°C, le méthanol est distillé sous pression normale. On ajoute alors 10cm³ d'eau au résidu chaud et refroidit à température ambiante. Le précipité formé est extrait par quatre fois 25cm³ d'éther éthylique. Les phases étherées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de sodium et évaporées à sec sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice 60 dans le mélange éluant acide acétique/dioxanne/toluène 2/8/90 suivie d'une recristallisation dans un mélange hexane/acétone. Après séchage, on obtient 240mg de cristaux blancs de [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carbinol-2 dont le point de fusion est de 117°C.

Le spectre R.M.N.¹H 250 MHz correspond à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C₂₆H₂₈O₂

Calculé: C: 83,83 H: 7,58 O: 8,59

Trouvé: 83,77 7,55 8,75

EXEMPLE XXXI

Préparation du N-hydroxy-2' éthoxy-2 éthyl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxamide-2.

Composé de formule III avec $R_1=R_2=R_3=R_4=-CH_3$, R' et $R''=oxo$ et $R=-CONH(CH_2)_2O-(CH_2)_2-OH$.

A une suspension de 0,9g (2,33 mmoles) d'acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxylique-2 dans 9cm³ de dichlorométhane anhydre, on ajoute 490mg (3,03 mmoles) de N,N'-carbonyldiimidazole. Après 1h d'agitation à température ambiante, on ajoute 0,27cm³ (2,57 mmoles) de N-hydroxyéthoxy-2 éthylamine à la solution obtenue. Le milieu réactionnel est agité 3h à température ambiante puis dilué par 25cm³ de dichlorométhane et lavé à l'eau et à l'acide chlorhydrique dilué. La phase dichlorométhane est séchée sur sulfate de sodium puis évaporée à sec. L'amide brut est purifié par chromatographie sur gel de silice 60 dans le mélange éluant dichlorométhane/tétrahydrofurane 70/30. Après évaporation et séchage, on obtient 0,65g de cristaux blancs de N-hydroxy-2' éthoxy-2 éthyl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxamide-2 devenant vitreux à 80° C.

Le spectre R.M.N. ¹H 250MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C₃₀H₃₅NO₄

Calculé: C: 76,08 H: 7,45 N: 2,96 O: 13,51

Trouvé: 76,04 7,52 3,00 13,62

EXEMPLE XXXII

Préparation du N-p-hydroxyphényl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxamide-2.

Composé de formule III avec $R_1=R_2=R_3=R_4=-CH_3$, R' et $R''=oxo$ et $R=-CONH C_6H_4 p OH$.

A une suspension de 0,9g (2,33 mmoles) d'acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxylique-2 obtenu selon l'exemple VII dans 9cm³ de dichlorométhane anhydre, on ajoute 490mg (3,03 mmoles) de N,N'-carbonyldiimidazole. Après 1h d'agitation à température ambiante, on ajoute 1cm³ de N,N-diméthylformamide pur 0,31g (2,8 mmoles) de p-aminophénol à la solution obtenue. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante. L'acide de départ n'ayant pas totalement réagi, on ajoute 0,1g de N,N'-carbonyldiimidazole puis 0,1g de p-aminophénol et agite 2h à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors dilué par 50cm³ de dichlorométhane lavé à l'acide chlorhydrique dilué puis à l'eau jusqu'à neutralité. La phase dichlorométhane est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. L'amide brut est

purifié par chromatographie sur gel de silice 60 dans un mélange toluène/dichlorométhane/acétate d'éthyle 5/3/2. Par recristallisation dans un mélange éther isopropylique/acétone, on obtient 0,33g de cristaux blancs de N-p-hydroxyphényl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxamide-2 dont le point de fusion est de 268-9°C.

Le spectre R.M.N. ^1H 250MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{NO}_3$

Calculé: C: 80,47 H: 6,54 N: 2,93

Trouvé: 80,55 6,27 2,89

Au cours de la chromatographie sur silice, on isole également un deuxième produit qui par recristallisation dans un mélange acétone/méthanol fournit 0,3g de cristaux blancs de N,O-bis [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl)-2 dicarbonyl-2,6 naphtyl] amino-4 phénol dont le point de fusion est de 239-240°C.

Le spectre R.M.N. ^1H 250MHz est conforme à la structure décrite.

Analyse élémentaire: $\text{C}_{58}\text{H}_{55}\text{NO}_5$

Calculé: C: 82,33 H: 6,55 N: 1,66 O: 9,45

Trouvé: 82,13 6,73 1,65 9,25

Ce produit décondensé est saponifié par de la potasse 6N en milieu hydroalcoolique pendant 5h à 50°C. Après dilution à l'eau, évaporation de l'alcool sous pression réduite, et acidification par de l'acide chlorhydrique concentré, on obtient un mélange équimoléculaire de N-p-hydroxyphényl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxamide-2 et d'acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxylique-2. Par chromatographie sur silice 60 dans un mélange toluène/dichlorométhane/acétate d'éthyle 5/3/2, on isole ainsi une deuxième fraction de 0,11g de N-p-hydroxyphényl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxamide-2 dont le point de fusion est identique à la précédente.

EXEMPLE XXXIII

Préparation du N-(éthoxycarbonyl-1 méthylthio-3 propyl) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxamide-2.

Composé de formule III avec $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=-\text{CH}_3$, R' et $\text{R}''=\text{oxo}$ et $\text{R}=-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{CH}_3$.

On agite 1h30 à 40-50°C, une solution de 1,2g (3,1 mmoles) d'acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxylique-2 obtenu à l'exemple VII et de 605mg (3,72 mmoles) de N,N'-carbonyldiimidazole dans 15cm³ de N,N-diméthyl formamide anhydre. On

refroidit à 20°C et ajoute 730mg (3,41 mmoles) de chlorhydrate de l'ester éthylique de la L-méthionine puis 0,48cm³ (3,41 mmoles) de triéthylamine. Après 1h d'agitation à 20°C puis 2h à 40-50°C, le milieu réactionnel est versé sur 100cm³ d'eau acidulée. On agite 15mn puis filtre le précipité qu'on lave alors abondamment à l'acide chlorhydrique dilué puis à l'eau. Après séchage sous vide à 70°C, on purifie par chromatographie sur silice 60 dans un mélange toluène/dichlorométhane/acétate d'éthyle 5/3/2. Après évaporation, on obtient 0,8g de N-(carbéthoxy-1 méthylthio-3 propyl) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphthalène carboxamide-2 sous la forme d'une huile épaisse qui se transforme en produit vitreux après séchage prolongé sous vide à 70-80°C.

Le spectre R.M.N. ¹H 60MHz correspond à la structure attendue.

EXEMPLE XXXIV

Préparation du N-(carboxy-1 méthylthio-3 propyl) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphthalène carboxamide-2.

Composé de formule III avec $R_1=R_2=R_3=R_4=-CH_3$, R' et $R''=oxo$ et $R=-CONH-\underset{\substack{| \\ CO_2H}}{CH}-(CH_2)_2-S-CH_3$.

Une suspension de 0,58g (1 mmole) de N-(éthoxycarbonyl-1 méthylthio-3 propyl) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphthalène carboxamide-2 obtenu à l'exemple XXXIII est agitée 30mn dans un mélange de 5cm³ d'alcool et de 5cm³ de potasse aqueuse 6N chauffé à 50°C. Après addition de 50cm³ d'eau, l'alcool est éliminé par évaporation sous pression réduite à 40-45°C. La phase aqueuse est alors acidifiée par 3cm³ d'acide chlorhydrique 12N. Le précipité obtenu est essoré, lavé abondamment à l'eau et séché sur potasse à 70°C puis repris à l'éther isopropylique tiède. Après refroidissement, filtration et séchage sous vide à 70°C, on obtient 0,4g de cristaux blancs de N-(carboxy-1 méthylthio-3 propyl) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphthalène carboxamide-2 dont le point de fusion est de 171-2°C.

Le spectre R.M.N. ¹H 250MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C₃₁H₃₅NO₄S 0,5 H₂O

Calculé: C: 70,69 H: 6,89 N: 2,66 O: 13,67 S: 6,08

Trouvé: 70,95 6,87 2,59 13,55 5,98

EXEMPLES DE COMPOSITION

A. VOIE ORALE

Exemple 1 - Comprimé de 0,2g

- Acide (tétraméthyl-1,1,3,3 indanyl-5) carbonyl -6 naphtalène carboxylique-2.....	0,005g
- Amidon.....	0,110g
- Phosphate bicalcique.....	0,020g
- Silice.....	0,020g
- Lactose.....	0,030g
- Talc.....	0,010g
- Stéarate de magnésium.....	0,005g

Dans cet exemple le composé actif peut être remplacé par la même quantité d'acide [(pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl]-6 naphtalène carboxylique-2 ou d'acide [(méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxylique-2 ou encore par 0,001g d'acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxylique-2.

Exemple 2 - Suspension buvable en ampoules 5ml

- Acide [(pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl]-6 naphtalène carboxylique-2..	0,005g
- Glycérine.....	0,500g
- Sorbitol à 70%.....	0,500g
- Saccharinate de sodium.....	0,010g
- Parahydroxybenzoate de méthyle.....	0,040g
- Arôme.....	qs
- Eau purifiée qsp.....	5,000ml

Dans cet exemple le composé actif peut être remplacé par la même quantité d'acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl]-6 naphtalène carboxylique-2 ou par 0,001g de N-éthyl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxamide-2.

B. VOIE TOPIQUE

Exemple 3 - Onguent

- N-éthyl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl]-6 naphtalène carboxamide-2.....	0,100g
- Myristate d'isopropyle.....	81,620g
- Huile de vaseline fluide.....	9,100g
- Silice vendue par la Société DEGUSSA sous la dénomination de "Aérosil 200".....	9,180g

Dans cet exemple le composé actif peut être remplacé par 0,005g d'acide [(tétraméthyl-1,1,3,3 indanyl-5) carbonyl] -6 naphtalène carboxylique-2 ou encore par 0,1g d'acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl] -6 naphtalène carboxylique-2 ou de N-éthyl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl] -6 naphtalène carboxamide-2.

Exemple 4 - Crème anti-séborrhéique

- Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous la dénomination de "Myrj 52" par la Société ATLAS..... 4,00g
- Mélange d'esters laurique de sorbitol et de sorbitan, polyoxyéthyléné à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous la dénomination de "Tween 20" par la Société ATLAS..... 1,8g
- Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "GELEOL" par la Société GATTEFOSSE..... 4,2g
- Propylèneglycol..... 10,0g
- Butylhydroxyanisole..... 0,01g
- Butylhydroxytoluène..... 0,02g
- Alcool céto-stéarylique..... 6,2g
- Conservateurs..... qs
- Perhydrosqualène..... 18g
- Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" par la Société DYNAMIT NOBEL..... 4,0g
- S-carboxyméthyl cystéine..... 3,0g
- Triéthanolamine 99%..... 2,5g
- N-éthyl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl] -6 naphtalène carboxamide-2..... 0,10g
- Eau qsp..... 100g

Exemple 5 - Crème anti-séborrhéique

- Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous la dénomination de "Myrj 52" par la Société ATLAS..... 4,0g
- Mélange d'esters laurique de sorbitol et de sorbitan, polyoxyéthyléné à 20 moles d'oxyde d'éthylène, vendu sous la dénomination de "Tween 20" par la Société ATLAS..... 1,8g

- Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "GELEOL" par la Société GATTEFOSSE.....	4,2g
- Propylèneglycol.....	10,0g
- Butylhydroxyanisole.....	0,01g
- Butylhydroxytoluène.....	0,02g
- Alcool céto-stéarylique.....	6,2g
- Conservateurs.....	qsp
- Perhydrosqualène.....	18,0g
- Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" par la Société DYNAMIT NOBEL.....	4,0g
- Amino-5 carboxy-5 thia-3 pentanoate de benzylthio-2 éthylammonium.....	3,0g
- Acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl] -6 naphtalène carbo- xylique-2.....	0,1g
- Eau qsp.....	100g

Exemple 6 - Lotion pour les cheveux

- Propylèneglycol.....	20,0g
- Ethanol.....	34,87g
- Polyéthylèneglycol de masse moléculaire 400..	40,0g
- Eau.....	4,0g
- Butylhydroxyanisole.....	0,01g
- Butylhydroxytoluène.....	0,02g
- N-éthyl [(pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-2) carbonyl] -6 naphtalène carboxamide-2.....	0,10g
- Minoxidil.....	1,0g

Exemple 7 - Gel anti-acné

- N-éthyl [(tétraméthyl-1,1,3,3 indanyl-5) carbonyl] -6 naphtalène carboxamide-2.....	0,05g
- Alcool isopropylique.....	40,0g
- Polymère de l'acide acrylique vendu sous la dénomination "CARBOPOL 940" par la Société GOODRICH CHEMICAL CO.....	1,0g
- Triéthanolamine 99%.....	0,6g
- Butylhydroxyanisole.....	0,01g
- Butylhydroxytoluène.....	0,02g
- Tioxolone.....	0,5g
- Propylèneglycol.....	8,0g
- Eau purifiée qsp.....	100g

Dans cet exemple, le composé actif peut être remplacé par la même quantité de l'acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl] -6 naphtalène carboxylique-2 ou par 0,1g de N-éthyl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl] -6 naphtalène carboxamide-2 ou encore par 0,1g d'acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)-1 (carboxy-6 naphtyl-2)-1 méthane.

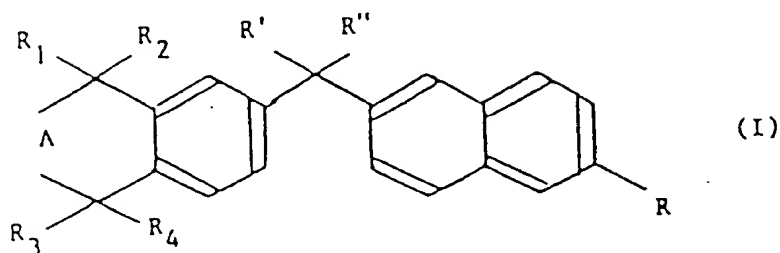
Exemple 8 - Crème huile-dans-l'eau anionique

- Acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl] -6 naphtalène carboxylique-2.....	0,010g
- Dodécyl sulfate de sodium.....	0,800g
- Glycérol.....	2,000g
- Alcool stéarylique.....	20,000g
- Triglycérides d'acides caprique/caprylique vendus par la Société Dynamit Nobel sous le nom de "Miglyol 812".....	20,000g
- Conservateurs.....	qs
- Eau déminéralisée.....	100,000g

Exemple 9 - Gel

- Acide [(méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl] -6 naphtalène carboxylique-2.....	0,050g
- Hydroxypropyl cellulose vendue par la Société Hercules sous le nom de "Klucel HF".	2,000g
- Eau/éthanol (50:50) qsp.....	100,000g

1. Composés bicycliques naphthaléniques, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule suivante:



et les sels desdits composés de formule (I) ainsi que leurs isomères optiques.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que les radicaux alkyles inférieurs et ceux ayant jusqu'à 20 atomes de carbone sont pris dans le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, éthyl-2 hexyle, isooctyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.

3. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical monohydroxyalkyle est le radical hydroxy-2 éthyle, hydroxy-2 propyle ou hydroxy-2' éthoxy-2 éthyle.

4. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical polyhydroxyalkyle est le radical dihydroxy-2,3 propyle, dihydroxy-1,3 propyl-2 ou le reste du pentaérythritol.

5. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical alkoxy est le radical méthoxy, isopropoxy, butoxy ou tert-butoxy.

6. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical aryle est un radical phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène, -OH, -NO₂, un radical alkyle inférieur, un radical trifluorométhyle ou une fonction acide carboxylique.

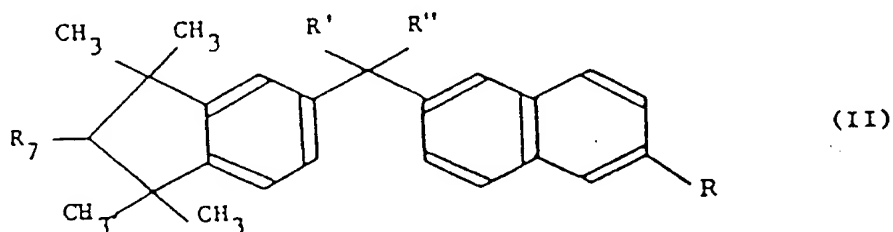
7. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical aralkyle est le radical benzyle ou phénéthyle.

8. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le reste d'un sucre dérive du glucose, du mannose, de l'érythrose ou du galactose.

9. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le reste de sucres aminés dérive de glucosamine, de galactosamine, de mannosamine ou de méglumine.

10. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que les radicaux r' et r'' pris ensemble forment, avec un atome d'azote auquel ils sont rattachés, un radical pipéridino, pipérazino, morpholino, pyrrolidino ou (hydroxy-2' éthyl)-4 pipérazino.

11. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule suivante:



dans laquelle:

R' représente un atome d'hydrogène ou un radical OH,

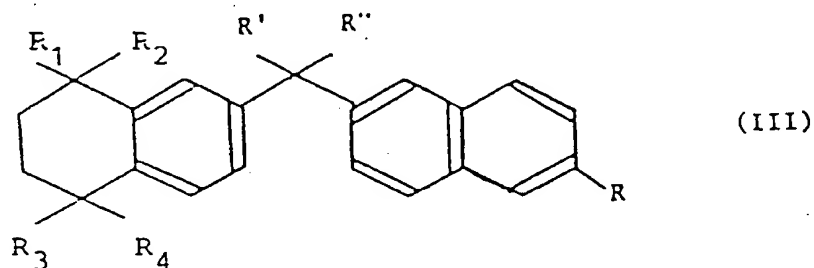
R'' représente un atome d'hydrogène.

ou R' et R'' pris ensemble forment un radical oxo (=O),

R représente le radical $-\text{CH}_2\text{OH}$ ou le radical $-\text{COOR}_6$, R_6 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

et R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

12. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule suivante:



dans laquelle:

R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent le radical $-\text{CH}_3$,

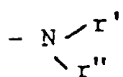
R' représente un atome d'hydrogène, un radical OH, un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical acyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

R'' représente un atome d'hydrogène,

ou R' et R'' pris ensemble forment un radical oxo (=O) ou un radical méthano ($=\text{CH}_2$),

et R représente le radical $-\text{CH}_2\text{OH}$ ou le radical $-\text{COR}_5$,

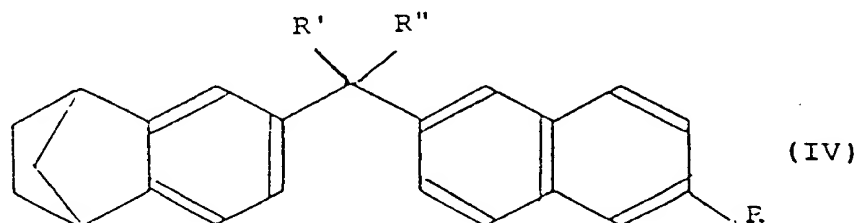
R_5 représentant un atome d'hydrogène, le radical $-\text{OR}_6$ ou le radical



R_6 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

et r' ou r'' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, hydroxy-4 phényle, hydroxy-2'-éthoxy-2 éthyle ou carboxy-1 méthylthio-3 propyle.

13. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule suivante:



dans laquelle:

R' et R'' pris ensemble forment un radical oxo (=O)

R représente $-\text{COR}_5$,

représentant le radical $-OR_6$ ou le radical $-N \begin{smallmatrix} r' \\ r'' \end{smallmatrix}$

représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

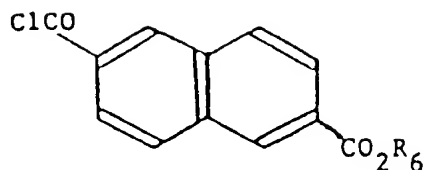
et r' et r'' représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

14. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisés par le fait qu'ils sont pris dans le groupe constitué par:
 - 1) [(tétraméthyl-1,1,3,3 indanyl-5) carbonyl] -6 naphtalène carboxylate de méthyle-2,
 - 2) Acide [(tétraméthyl-1,1,3,3 indanyl-5) carbonyl] -6 naphtalène carboxylique-2,
 - 3) [(pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl] -6 naphtalène carboxylate de méthyle-2,
 - 4) Acide [(pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl] -6 naphtalène carboxylique-2,
 - 5) Acide [(pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl] -6 naphtalène carboxylique-2,
 - 6) Acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl] -6 naphtalène carboxylique-2,
 - 7) N-éthyl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl] -6 naphtalène carboxamide-2,
 - 8) (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)-1 (carboxy-6 naphtyl -2)-1 méthane,
 - 9) N-éthyl [(tétraméthyl-1,1,3,3 indanyl-5) carbonyl] -6 naphtalène carboxamide-2,
 - 10) N-éthyl [(pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl] -6 naphtalène carboxamide-2,
 - 11) N-éthyl [(pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl] -6 naphtalène carboxamide-2,
 - 12) Acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) acétoxyméthyl] -6 naphtalène carboxylique-2,
 - 13) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)-2 éthényl-2] -6 naphtalène carboxylate de méthyle-2,
 - 14) Acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)-2 éthényl-2] -6 naphtalène carboxylique-2,
 - 15) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl] -6 naphtalène carbinol-2,
 - 16) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) butoxyméthyl] -6 naphtalène carbinol-2,

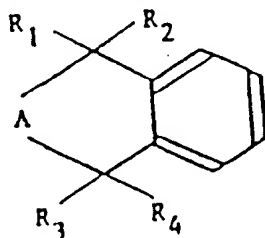
- 17) Acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) butoxyméthyl]-6 naphtalène carboxylique-2,
- 18) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl]-6 naphtaldéhyde-2,
- 19) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyiminométhyl]-6 naphtalène carboxylate d'éthyle-2,
- 20) Acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyiminométhyl]-6 naphtalène carboxylique-2,
- 21) N-éthyl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyiminométhyl]-6 naphtalène carboxamide-2,
- 22) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) aminométhyl]-6 naphtalène carboxylate d'éthyle-2,
- 23) Acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) aminométhyl]-6 naphtalène carboxylique-2,
- 24) Acide [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxylique-2 et son ester méthylique
- 25) N-éthyl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxamide-2,
- 26) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxaldéhyde-2,
- 27) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carbinol-2,
- 28) N (-hydroxy-2' éthoxy-2 éthyl) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxamide-2,
- 29) N-p-hydroxyphényl [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxamide-2,
- 30) N-(éthoxycarbonyl-1 méthylthio-3 propyl) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxamide-2,
- 31) N-(carboxy-1 méthylthio-3 propyl) [(tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxamide-2,
- 32) Acide [(méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxylique-2 et son ester méthylique,
- 33) Acide [(tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxylique-2 et son ester méthylique,
- 34) N-éthyl [(tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl]-6 naphtalène carboxamide-2.

15. Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé par le fait qu'il consiste à faire réagir en milieu solvant organique dans les conditions de la réaction de Friedel

Crafts un halogénure tel qu'un chlorure d'acide correspondant à la formule suivante:



sur un composé naphthalénique de formule:



dans lesquels:

A, R_1 à R_4 ont les mêmes significations que celles données à la revendication 1, R_6 étant un radical alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone, que l'on procède, si nécessaire à la saponification du céto-ester obtenu en céto-acide correspondant et à la transformation subséquente dudit céto-acide en amide correspondant par action d'une amine de formule: $\text{HN} \begin{matrix} / r' \\ \backslash r'' \end{matrix}$

dans laquelle:

r' et r'' ont les mêmes significations que celles données à la revendication 1, ou à la transformation subséquente dudit céto-acide en hydroxyacide, en méthanoacide, en hydroxyiminoacide, en méthylène acide ou en diol et à l'oxydation éventuelle du diol en alcool aldéhyde ou en céto-aldéhyde correspondants ou à sa transformation éventuelle en dérivés acyloxy ou alkoxy.

16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé par le fait que la réaction de condensation est effectuée en présence de chlorure d'aluminium anhydre dans du dichloro-1,2 éthane à une température comprise entre 0 et 25°C sous agitation.

17. Procédé selon la revendication 15, caractérisé par le fait que la préparation de l'amide est effectuée en présence de N,N'-carbonyl diimidazole.

18. Procédé selon la revendication 15, caractérisé par le fait que la réduction du céto-acide en hydroxy-acide correspondant est effectuée en présence du borohydrure de sodium dans le T.H.F.

19. Procédé selon la revendication 15, caractérisé par le fait que l'alcool aldéhyde et le céto-aldéhyde sont obtenus par oxydation du diol à l'aide de chlorochromate de pyridinium, ledit diol correspondant résultant

d'une réaction de réduction du céto-acide en présence d'hydruure de lithium aluminium.

20. Procédé selon la revendication 15, caractérisé par le fait que les composés de formule I dans laquelle $R'=R''=H$ sont obtenus par réduction au zinc des dérivés cétoniques correspondants dans l'acide acétique en présence d'acide sulfurique.

21. Procédé selon la revendication 15, caractérisé par le fait que les composés de formule I dans laquelle R' et $R''=\text{méthano } (=CH_2)$ sont obtenus par réaction des composés cétoniques correspondants avec un mélange de bromure de triphényl méthyl phosphonium et d'amidure de sodium.

22. Procédé selon la revendication 15, caractérisé par le fait que les composés de formule I dans laquelle R' et $R''=\text{hydroxyimino } (=N-OH)$ sont obtenus par réaction des composés cétoniques avec du chlorhydrate d'hydroxylamine dans un solvant organique et en présence d'une base.

23. Médicament, caractérisé par le fait qu'il est un composé de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 ou obtenu selon l'une quelconque des revendications 15 à 22.

24. Médicament selon la revendication 23, caractérisé par le fait qu'il est administré à une dose journalière d'environ $2\mu\text{g/kg}$ à 2mg/kg de poids corporel.

25. Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un véhicule approprié, pour une administration par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire, au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, ou obtenu selon l'une quelconque des revendications 15 à 22.

26. Composition selon la revendication 25, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous une forme appropriée pour une application topique ou oculaire et contient de 0,0005 à environ 5% en poids d'un composé de formule (I).

27. Utilisation d'un composé, selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 ou obtenu selon l'une quelconque des revendications 15 à 22, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement des affections dermatologiques, respiratoires ainsi qu'ophtalmologiques.

28. Composition cosmétique pour l'hygiène corporelle et capillaire, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un véhicule cosmétique approprié, au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 ou obtenu selon l'une quelconque des revendications 15 à 22.

29. Composition cosmétique selon la revendication 28, caractérisée par le fait qu'elle contient le composé de formule (I) à une concentration comprise entre 0,0005 et 2% et de préférence entre 0,01 et 1% en poids.

EP 0220118 (2)
 CO7C65/36-(CO7C65/17)-(CO7C63/49)-
 (CO7C63/66)-(CO7C65/26)-(124CA76)-
 (124CB7M)-(124CB76)-(124CB7K)-
 (CO7C33/34)-(CO7C47/57)-(CO7C49/86)-

+++++
 (124CB7Z2)-(124CF6206HD5A0)-
 A61K7/48C14-A61K7/48C16-A61K7/48C6K-
 A61K7/48C4K-A61K7/48C4F-A61K7/48C4D-
 A61K7/48C4-A61K7/06C16-A61K7/06C6D-

+++++
 A61K7/06C4K-A61K7/06C4F-A61K7/06C4D-
 A61K7/06C4-

-27-BASIC DOC.-

A61K7/06C4

⑪ Numéro de publication:

0 220 118
A3

BREVET EUROPEEN

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 C 65/36, C 07 C 65/17,
 C 07 C 69/76, C 07 C 103/75,
 C 07 C 33/34, C 07 C 47/445

③① Priorité: 11.10.85 FR 8515106
 09.07.86 FR 8610020

④③ Date de publication de la demande: 29.04.87
 Bulletin 87/18

④④ Etats contractants désignés: AT BE CH DE ES FR GB GR
 IT LI NL SE

④⑧ Date de publication différée du rapport de
 recherche: 09.11.88 Bulletin 88/45

⑦① Demandeur: CENTRE INTERNATIONAL DE
 RECHERCHES DERMATOLOGIQUES C.I.R.D.
 Groupement d'Intérêt Economique dit: Sophia
 Antipolis, F-06560 Valbonne (FR)

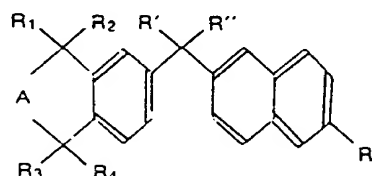
⑦② Inventeur: Maignan, Jean, 8, rue Halevy,
 F-93290 Tremblay les Gonesse (FR)
 Inventeur: Lang, Gérard, 44, Avenue Lacour,
 F-95210 Saint Gratien (FR)
 Inventeur: Malle, Gérard, 18, Grande rue, F-77580 Villiers
 sur Morin (FR)
 Inventeur: Restle, Serge, 140, rue Anatole France,
 F-93600 Aulnay-Sous-Bois (FR)
 Inventeur: Shroot, Braham Villa 35, Hameaux de Val
 Bosquet Chemin de Val Bosquet, F-06600 Antibes (FR)

⑦④ Mandataire: Nony, Michel, Cabinet NONY & CIE 29, rue
 Cambacérès, F-75008 Paris (FR)

⑤④ Dérivés bicycliques naphthaléniques, leur procédé de préparation et leur utilisation en médecine humaine et vétérinaire et en cosmétique.

⑤⑦ Nouveaux dérivés bicycliques naphthaléniques, leur procédé de préparation et leur utilisation en médecine humaine et vétérinaire et en cosmétique.

Composés bicycliques naphthaléniques, répondant à la formule suivante:



(I)

dans laquelle:

A représente un radical méthylène ou diméthylène, substitués ou non par un radical alkyle inférieur.

R₁, R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent H ou un radical alkyle inférieur (C₁-C₆),

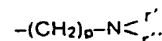
ou R₁ et R₃, pris ensemble, forment un pont méthylène ou diméthylène, quand A représente un radical diméthylène,

R' représente H, OH, alkoxy (C₁-C₄), acyloxy (C₁-C₄) ou un radical amino.

R'' représente H ou un alkoxy (C₁-C₄),
 ou R' et R'', pris ensemble, forment un radical oxo
 (=O), méthano (=CH₂) ou hydroxyimino (=N-OH),
 R représente -CH₂OH ou -COR₅,
 R₅ représentant H, OR₆ ou



R₆ représentant H, alkyle (C₁-C₂₀), monohydroxyalkyle, polyhydroxyalkyle, aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s) ou un reste d'un sucre ou encore le radical



p étant 1, 2 ou 3 et r' et r'', identiques ou différents, représentant H, un alkyle inférieur, un radical monohydroxyalkyle éventuellement interrompu par un hétéroatome, un radical polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou benzyle éventuellement substitué(s), un reste d'acide, d'aminoester ou de sucre aminé ou pris ensemble forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle substitué ou non, et les sels desdits composés de formule (I) ainsi que leurs isomères optiques.

Ces composés trouvent une application en médecine humaine et vétérinaire ainsi qu'en cosmétique.

EP 0 220 118 A3

12

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

21 Numéro de dépôt: 86402257.9

22 Date de dépôt: 10.10.86

51 Int. Cl.⁴: C 07 C 65/36, C 07 C 65/17,
C 07 C 69/76, C 07 C 103/75,
C 07 C 33/34, C 07 C 47/445

30 Priorité: 11.10.85 FR 8515106
09.07.86 FR 8610020

43 Date de publication de la demande: 29.04.87
Bulletin 87/18

84 Etats contractants désignés: AT BE CH DE ES FR GB GR
IT LI NL SE

88 Date de publication différée du rapport de
recherche: 09.11.88 Bulletin 88/45

71 Demandeur: CENTRE INTERNATIONAL DE
RECHERCHES DERMATOLOGIQUES C.I.R.D.
Groupement d'Intérêt Economique dit: Sophia
Antipolis, F-06560 Valbonne (FR)

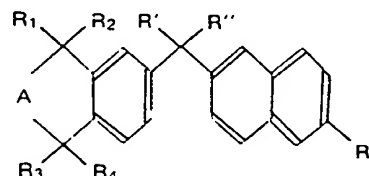
72 Inventeur: Maignan, Jean, 8, rue Halevy,
F-93290 Tremblay les Gonesse (FR)
Inventeur: Lang, Gérard, 44, Avenue Lacour,
F-95210 Saint Gratien (FR)
Inventeur: Malle, Gérard, 18, Grande rue, F-77580 Villiers
sur Morin (FR)
Inventeur: Restle, Serge, 140, rue Anatole France,
F-93600 Aulnay-Sous-Bois (FR)
Inventeur: Shroot, Braham Villa 35, Hameaux de Val
Bosquet Chemin de Val Bosquet, F-06600 Antibes (FR)

74 Mandataire: Nony, Michel, Cabinet NONY & CIE 29, rue
Cambacérès, F-75008 Paris (FR)

54 Dérivés bicycliques naphthaléniques, leur procédé de préparation et leur utilisation en médecine humaine et vétérinaire et en cosmétique.

57 Nouveaux dérivés bicycliques naphthaléniques, leur procédé de préparation et leur utilisation en médecine humaine et vétérinaire et en cosmétique.

Composés bicycliques naphthaléniques, répondant à la formule suivante:

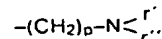


(I)

R'' représente H ou un alkoxy (C₁-C₄),
ou R' et R'', pris ensemble, forment un radical oxo
(=O), méthano (=CH₂) ou hydroxyimino (=N-OH),
R représente -CH₂OH ou -COR₅,
R₅ représentant H, OR₆ ou



R₆ représentant H, alkyle (C₁-C₂₀), monohydroxyalkyle,
polyhydroxyalkyle, aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s) ou un reste d'un sucre ou encore le radical



p étant 1, 2 ou 3 et r' et r'', identiques ou différents, représentant H, un alkyle inférieur, un radical monohydroxyalkyle éventuellement interrompu par un hétéro-atome, un radical polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou benzyle éventuellement substitué(s), un reste d'acide, d'aminoester ou de sucre aminé ou pris ensemble forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle substitué ou non, et les sels desdits composés de formule (I) ainsi que leurs isomères optiques.

Ces composés trouvent une application en médecine humaine et vétérinaire ainsi qu'en cosmétique.

dans laquelle:

A représente un radical méthylène ou diméthylène, substitués ou non par un radical alkyle inférieur,

R₁, R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent H ou un radical alkyle inférieur (C₁-C₆),

ou R₁ et R₃, pris ensemble, forment un pont méthylène ou diméthylène, quand A représente un radical diméthylène,

R' représente H, OH, alkoxy (C₁-C₄), acyloxy (C₁-C₄) ou un radical amino,



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0220118

Numero de la demande

EP 86 40 2257

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
A	US-A-1 917 285 (ADAMS et al.) * Revendication 1 *	1	C 07 C 65/36 C 07 C 65/17
A	US-A-4 454 341 (DAWSON et al.) * Revendications 1,8 *	1,23-27	C 07 C 69/76 C 07 C 103/75 C 07 C 33/34
A	FR-A-2 555 571 (C.I.R.D.) * Revendications 1,15 *	1,23-27	C 07 C 47/445
A	FR-A-2 573 755 (C.I.R.D.) * Revendications 1,5-6 *	1,23-27	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCIES (Int. Cl.4)
			C 07 C 65/00 C 07 C 59/00 C 07 C 63/00
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 26-08-1988	Examineur KLAG M.J.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			